UNIVERSITE DE LYON

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 . Thèse N° 491

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE QUALITATIVE DE L'ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES ORGANIQUES

Travail de la Division de Chimie du Centre de Recherches
du Service de Santé des Armées

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de LYON
Section de Pharmacie
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de LYON, le 18 Juin 1962

par

GONDOT Louis

né le 28 Mars 1932

à St. Etienne (Loire)

LYON
1962

F. ANDRÉ
5 rue Bugeaud

UNIVERSITE DE LYON

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 . Thèse N° 491

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE QUALITATIVE DE L'ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES ORGANIQUES

Travail de la Division de Chimie du Centre de Recherches
du Service de Santé des Armées

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de LYON
Section de Pharmacie
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de LYON, le 18 Juin 1962

par

GONDOT Louis

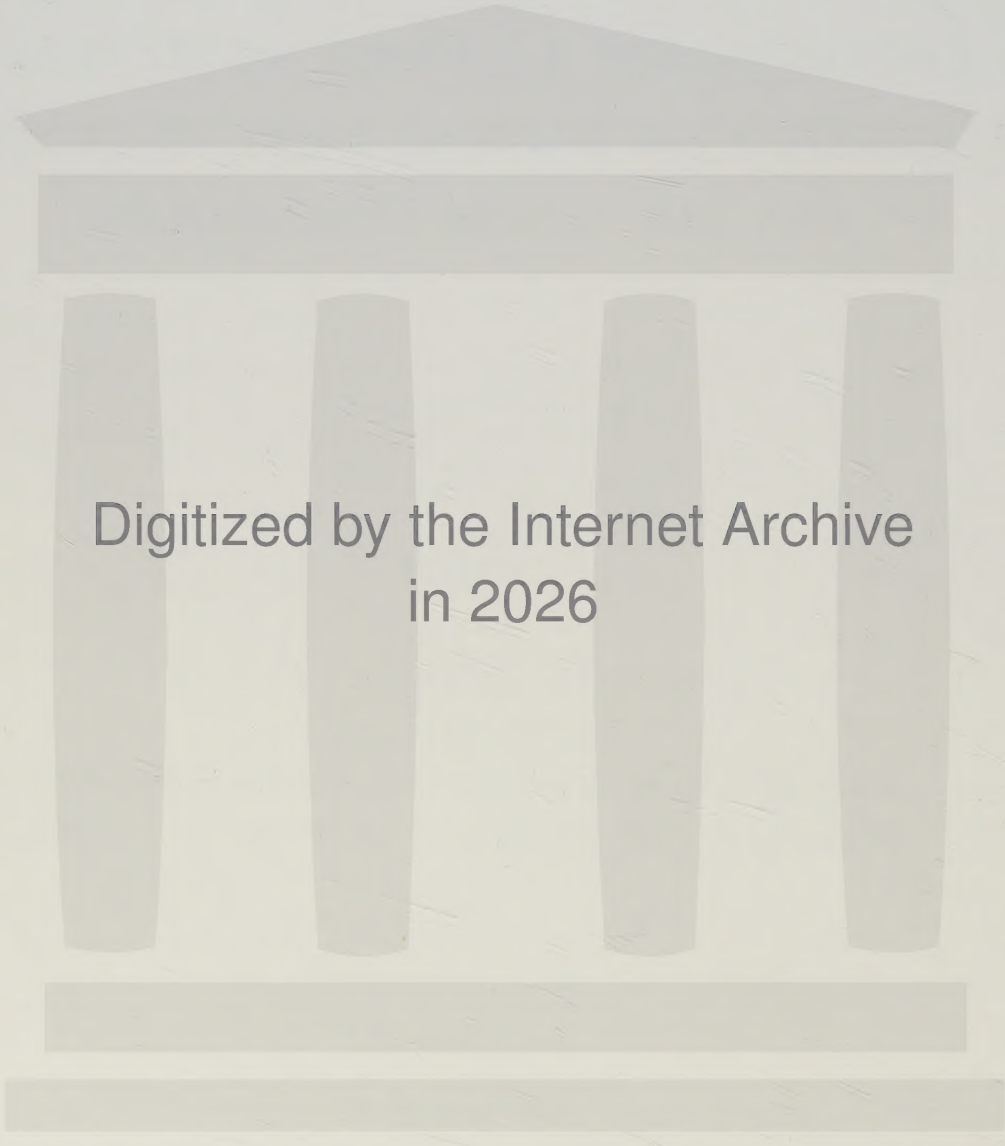
né le 28 Mars 1932

à St. Etienne (Loire)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

LYON
1962

F. ANDRÉ
5 rue Bugeaud


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550012_0011

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.LEPINE : Doyen honoraire
membre de l'Institut

M. H.HERMANN : Doyen,
Correspondant de l'Institut

MM. M.LEVRAT, Assesseur
L.REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile.
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres

MM. DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie et embryologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie
GUINET	Clinique des maladies endocrinologiques

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
DORCHE	Technologie pharmaceutique
CIER J.-François	Physiologie
BERTOYE	Bactériologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Médecine

FEROLDI	Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
BOUCHET Alain	Anatomie
TOMMASI Michel	Anatomie pathologique
RIFFAT Georges	Hygiène
JOUVET Michel	Pathologie expérimentale
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie
MALLEIN René	Chimie analytique
GRAS Jean	Chimie biologique
PEYRIN Jean-Olivier	Physique

AGREGES EN EXERCICE

PONT Maurice	Médecine Générale
VIGNON Georges	Médecine Générale
REVOL Louis	Médecine Générale
PLAUCHU Marcel	Médecine Générale
TRAEGER Jules	Médecine Générale
MARION Pierre	Chirurgie Générale
JAUBERT-de-BEAUJEU Michel	Chirurgie Générale
SAUTOT Jean	Chirurgie Générale
GUILLEMIN Georges	Chirurgie Générale
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANCOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine Générale
DESPIERRES Charles	Médecine Générale
de MOURGUES Georges	Chirurgie Générale
FRANCILLON Jacques	Chirurgie Générale
SAUBIER Eugène	Chirurgie Générale
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine Légale
TOLOT François	Médecine du Travail
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie
DUMONT Martial	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
LARBRE François	Médecine générale
MORNEX René	Médecine générale
NORMAND Jean	Médecine générale
MARET Gilbert	Chirurgie générale
DESCOTES Jacques	Chirurgie générale
CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAYSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
KALB Jean-Claude	Pneumo-Phtisiologie
MICHAUD Pierre	Chirurgie générale

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. : DREVON

CIER

REVOL

BOUCHERLE

A MA FEMME

A NOTRE FILS PATRICK

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance

A MA SOEUR

A MES BEAUX PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur B. DREVON

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer nos plus vifs remerciements et l'assurance de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur A. CIER

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire.

Il a bien voulu nous confier le sujet de notre Thèse et nous guider au cours de sa réalisation.

Qu'il soit assuré de notre sincère attachement et de notre entier dévouement.

A Monsieur le Professeur L. REVOL

Nous avons travaillé dans son laboratoire pendant nos études.

Il nous a toujours témoigné les marques d'une grande amitié et nous a souvent guidé de ses conseils. Nous n'ignorons pas ce que nous lui devons.

Nous voudrions savoir mieux dire la respectueuse reconnaissance et la profonde affection que nous avons pour lui.

A Monsieur le Professeur A. BOUCHERLE

Nous sommes heureux d'avoir pu profiter de son brillant enseignement.

Il a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de Thèse.Nous lui en exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Pharmacien-Capitaine C. NOFRE

Au cours de ce travail il nous a amicalement prodigué ses conseils éclairés et ses encouragements.

Qu'il veuille bien accepter nos remerciements et croire à notre sincère amitié.

PLAN

INTRODUCTION

1. - GENERALITES

1.1. RAPPEL SOMMAIRE SUR LES CONCEPTS ELECTRONIQUES DE L'OXYDATION

1.1.1. - Déshydrogénation et cession d'électrons
1.1.2. - Agents d'oxydation
A/ Ions et radicaux libres
B/ Réactions ioniques et radicaliques

1.2. OXYDATION DES ACIDES ORGANIQUES PAR DIFFERENTS AGENTS OXYDANTS

1.2.1. - Permanganate de potassium
1.2.2. - Acide chromique
1.2.3. - Acide periodique
1.2.4. - Tétracétate de plomb
1.2.5. - Ozone
1.2.6. - Peroxyde d'hydrogène
A/ Milieu alcalin
B/ Milieu acide
1.2.7. - Peracides organiques
1.2.8. - Peracides minéraux
A/ Acide perosmique
B/ Autres peracides
1.2.9. - Schéma général.

1.3. OXYDATION DES ACIDES ORGANIQUES PAR LE RADICAL LIBRE HYDROXYLE

1.3.1. - Le radical libre hydroxyle
1.3.2. - Formation du radical libre hydroxyle par voie physique
A/ Photolyse du peroxyde d'hydrogène
B/ Radiolyse de l'eau
1.3.3. - Formation du radical libre hydroxyle par voie chimique
A/Activation du peroxide d'hydrogène
B/Activation de l'oxygène moléculaire

2. - TRAVAIL PERSONNEL

2.1. CONDITIONS EXPERIMENTALES ET TECHNIQUES UTILISEES

2.1.1. - Les acides organiques
A/ Nature
B/ Origine
2.1.2. - Formation du radical libre hydroxyle
A/ Voie chimique
B/ Voie physique
2.1.3. - Méthodes analytiques
A/ Séparation des acides du milieu réactionnel
B/ Identification

2.2. RESULTATS

2.2.1. - Voie chimique
2.2.2. - Voie physique

3. - D I S C U S S I O N

3.1. ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES SATURES

3.1.1. - Action sur les acides en C_2
3.1.2. - Action sur les acides en C_3
A/ Sur les monoacides
B/ Sur les diacides
3.1.3. - Action sur les acides en C_4
A/ Sur les monoacides
B/ Sur les diacides

3.2. ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES INSATURES

3.2.1. - Action sur l'acide crotonique trans.
3.2.2. - Action sur les acides fumarique et maléique

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Cette étude s'insère dans le cadre de recherches entreprises, depuis plusieurs années, à la Division de Chimie et Pharmacologie du Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, sur les effets chimiques et biologiques du radical libre hydroxyle.

Le but de notre travail a été d'établir quelles sont les modifications subies par les acides organiques faiblement condensés, de C_2 à C_5, saturés ou insaturés, quand ils sont soumis, en phase liquide aqueuse, à l'action de ce radical. Le radical libre hydroxyle a été engendré, le plus souvent, par voie chimique, au moyen d'un réactif de FENTON modifié (pyrophosphate ferreux - peroxyde d'hydrogène) et dans quelques rares cas par photolyse du peroxyde d'hydrogène. L'un et l'autre de ces procédés sont, maintenant, classiquement admis comme formateurs du radical libre hydroxyle.

Peu après que FENTON eût découvert, en 1894, que l'association peroxyde d'hydrogène - sel ferreux permettait la transformation de l'acide tartrique en acide dihydroxy-2,3-maléique, de nombreuses études furent consacrées à l'action de ce réactif sur les acides organiques. Les phénomènes le plus souvent constatés, comme nous le verrons dans les "généralités" de ce travail, furent l'oxydation des acides-alcools en céto-acides ou leur décarboxylation en dérivés aldéhydiques C_{n-1}. La formation d'autres produits pouvait être cependant envisagée; mais les difficultés analytiques inhérentes à la complexité des mélanges obtenus, rebutèrent rapidement les chercheurs.

Avec l'apport de techniques récentes, on pouvait espérer cependant surmonter de telles difficultés. C'est ce que nous avons tenté à l'aide de la chromatographie sur papier, seule technique susceptible de nous assurer à la fois la finesse et la précision analytique qui paraissaient indispensables.

Après avoir mis en évidence le phénomène de l'attaque radicalique de ces acides au niveau de leur chaînon hydrocarboné, notre attention a surtout été centrée sur l'orientation de cette attaque. Nous avons ainsi été amenés à établir la nature d'intermédiaires variés, ce qui nous a permis de

déterminer par la suite les filiations oxydatives. Parmi les produits formés, seuls les acides non volatils ont fait l'objet de nos investigations; il ne nous a pas semblé nécessaire, pour la compréhension des mécanismes,de rechercher les produits volatils et les dérivés aldéhydiques ou cétoniques intermédiaires.

Ces recherches n'ont été envisagées que sur un plan qualitatif; l'étude quantitative qui doit en être le complément obligatoire est actuellement en cours à la Division de Chimie.

Avant d'aborder la partie originale de ce travail, il ne nous a pas paru dénué d'intérêt de faire certains rappels concernant les concepts électroniques de l'oxydation en chimie organique, les mécanismes mis en jeu lors de l'attaque des acides organiques par les réactifs oxydants usuels, les données fournies par la littérature sur les modifications que subissent les acides organiques par action du radical libre hydroxyle.

Faisant suite à cette mise au point, la deuxième partie de cette thèse est réservée à nos propres recherches. Le premier chapitre a trait à la description détaillée des techniques utilisées; le second est consacré à l'exposé des résultats que nous avons obtenus; un dernier chapitre, enfin, de discussion, précède les conclusions que nous avons cru pouvoir en tirer.

GENERALITES

I.I. - RAPPEL SOMMAIRE SUR LES CONCEPTS ELECTRONIQUES DE L'OXYDATION

I.I.1 - DESHYDROGENATION ET CESSION D'ELECTRONS

L'interprétation par les théories électroniques des mécanismes d'oxydation des composés organiques est difficile, étant donné, d'une part, la diversité des réactifs, d'autre part, la particularité de leur réaction.

Comme le souligne WATERS (157), pour le chimiste non-organicien, l'interprétation de l'oxydation est simple, puisqu'elle est le résultat de l'enlèvement d'un ou plusieurs électrons, comme par exemple :

$$Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} + e$$

$$Sn^{2+} \longrightarrow Sn^{4+} + 2e$$

En revanche, l'oxydation des composés organiques, comme le signalait déjà WIELAND en 1921 (164), s'effectue le plus souvent par un arrachement d'hydrogène, comme c'est le cas de l'oxydation de l'alcool éthylique en éthanal :

$$CH_3 - CH_2OH \longrightarrow CH_3\ CHO + 2H$$

En faisant le bilan électronique, on constate que dans une oxydation de ce type, chaque noyau d'hydrogène est enlevé avec son électron et qu'une dissociation ionique telle que celle-ci ,

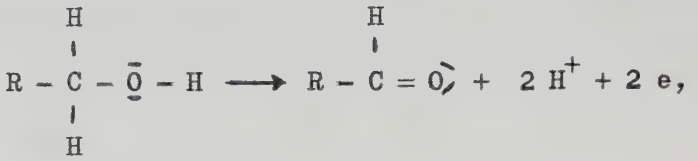
$$CH_3 - CH_2OH \longrightarrow CH_3 - CH_2O^- + H^+,$$

n'a pas lieu.

Ainsi l'enlèvement d'électrons est le phénomène essentiel prenant part dans l'oxydation des composés organiques. Mais la réalisation est difficile étant donné que le squelette carboné des édifices organiques est entouré d'une gaine d'atomes d'hydrogène; il faut donc franchir cette enveloppe de liaisons hydrocarbonées pour enlever les électrons d'une molécule organique.

Il est actuellement bien établi que toute liaison interatomique covalente met en jeu un appariement d'électrons. Globalement, deux électrons doivent donc être enlevés d'une molécule pour obtenir son dérivé d'oxydation.

Ainsi l'oxydation des alcools peut être représentée par la réaction :



d'où le schéma suivant :

$$AH_2 \longrightarrow A + 2\,H^+ + 2\,e$$

Cependant on tend à admettre à l'heure actuelle, selon MICHAELIS (103) que toutes les oxydations organiques s'effectuent en deux étapes, chacune comportant le transfert d'un seul électron, soit :

$$AH_2 \longrightarrow AH. + H^+ + e$$

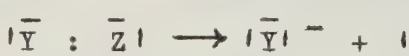
$$AH. \longrightarrow A + H^+ + e$$

I.I.2. - AGENTS D'OXYDATION

A) Ions et radicaux libres

Soit Y - Z une molécule quelconque. Celle-ci peut être scindée au niveau de son doublet de valence en deux fragments.

Si l'un des deux fragments entraîne les deux électrons du doublet de valence conformément à la réaction



les deux fragments sont chargés électriquement, et comportent des charges électriques opposées : ce sont des ions. On appelle ionisation, ou scission hétérolytique, ce processus de rupture des molécules.

Mais la rupture peut également avoir lieu au sein du doublet de liaison suivant la réaction

chaque partie entraînant un seul électron qui est, de ce fait, appelé électron célibataire. Ces fragments sont des atomes ou des radicaux libres. On dénomme radicalisation ou scission homolytique ce processus de rupture des molécules.

B) Réactions ioniques et radicaliques

Les ions vont pouvoir entraîner des réactions dites ioniques, les atomes ou radicaux libres des réactions dites radicaliques. *

Les réactions ioniques se divisent en réactions électrophiles, lorsque l'ion réagissant est chargé positivement (cation), et en réactions nucléophiles,

---

* ou radicalaires; les deux adjectifs se trouvent indifféremment utilisés dans la littérature.

lorsque l'ion réagissant est chargé négativement (anion). Il s'en suit que dans les réactions d'oxydation, les réactions de type ionique ne mettront en jeu que des agents électrophiles, c'est-à-dire des agents aptes à accepter des électrons. L'attaque oxydative de nature cationique est schématisée ci-dessous :

$$AH_2 + \underline{\overline{Z}}|^+ \longrightarrow AH. + .\underline{\overline{Z}}| + H^+$$

$$AH. + .\underline{\overline{Z}}| \longrightarrow A + |\underline{\overline{Z}}|^- + H^+$$

Comme on peut le voir le composé organique acquiert lui-même transitoirement une structure radicalique, et la réaction ionique n'intervient qu'au stade initial.

En revanche, l'oxydation par mécanisme radicalique mettra en jeu le schéma suivant :

$$AH_2 + .\underline{\overline{Z}}| \longrightarrow AH. + |\underline{\overline{Z}}|^- + H^+$$

$$AH. + .\underline{\overline{Z}}| \longrightarrow A + |\underline{\overline{Z}}|^- + H^+$$

Ainsi, dans une réaction ionique, on assiste à un transfert de deux électrons de la molécule organique à l'entité chimique réactive, tandis que la réaction radicalique ne met en jeu que le transfert d'un seul électron sur l'entité chimique réactive.

I. 2. - OXYDATION DES ACIDES ORGANIQUES

PAR DIFFERENTS AGENTS OXYDANTS

Il nous a paru nécessaire de consacrer un chapitre aux agents classiques d'oxydation des acides organiques, ce qui nous permettra par la suite d'établir les différences qui existent entre l'attaque par ces réactifs et celle par le réactif de FENTON. Ces réactifs sont nombreux; la classification arbitraire adoptée est basée sur leur importance respective.Nous avons d'ailleurs dû faire un choix et n'avons retenu que ceux dont le mécanisme a déjà fait l'objet d'un certain nombre d'études.

1.2.1. - PERMANGANATE DE POTASSIUM

L'oxydation des composés organiques par le permanganate de potassium est classique, générale, mais variable avec le pH du milieu. En effet, en fonction du pH, nous pouvons avoir trois types possibles de transfert d'électrons :

- en milieu alcalin, la réaction donne du manganate

$$MnO_4^- + 4\ OH^- \longrightarrow 4\ MnO_4^{2-} + 2\ H_2O + O_2 \quad ,$$

le manganèse passant de la valence 7 à 6 :

$$Mn^{7+} + e \longrightarrow Mn^{6+}$$

- en milieu neutre, la réaction aboutit à la formation de bioxyde de manganèse :

$$MnO_4^- + 4\ H^+ + 3\ e \longrightarrow MnO_2 + 2\ H_2O \quad ,$$

le bilan électronique étant le suivant :

$$Mn^{7+} + 3\ e \longrightarrow Mn^{4+}$$

- en milieu acide, la réaction conduit à des sels manganeux :

$$MnO_4^- + 8\ H^+ + 5\ e \longrightarrow Mn^{2+} + 4\ H_2O$$

soit un changement de valence de 7 à 2 :

$$Mn^{7+} + 5\ e \longrightarrow Mn^{2+}$$

Mais si ces schémas réactionnels sont maintenant admis, le mécanisme d'action est toujours très discuté.

La réaction du permanganate en milieu alcalin est la plus facilement contrôlable en chimie organique puisqu'elle conduit, en partant d'un composé éthylénique, à une addition cis de groupements hydroxyles (hydroxylation cis) :

$$R - CH = CH - R' \xrightarrow[HO^-]{MnO_4^-} R - \underset{OH}{CH} - \underset{OH}{CH} - R'$$

Ce terme d'addition cis se réfère au mécanisme, et non forcément aux produits obtenus, car elle est en relation avec la configuration cis ou trans du substrat éthylénique lui-même. C'est ainsi qu'en partant d'un dérivé insaturé trans, nous aurons, par hydroxylation cis, formation d'un glycol trans, (DL ou thréo), et en partant d'un dérivé cis nous aurons, par addition cis, un glycol cis (méso ou érythro).

Exemples :

$$CH_3 - \underset{H}{C} = \underset{}{C} - COOH \xrightarrow[HO^-]{MnO_4^-} CH_3 - \underset{H}{\overset{OH}{C}} - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - COOH$$

ac. crotonique (trans) — ac. dihydroxy-2,3butyrique (trans)

$$CH_3 - \underset{H}{C} = \underset{H}{C} - COOH \xrightarrow[HO^-]{MnO_4^-} CH_3 - \underset{H}{\overset{OH}{C}} - \underset{H}{\overset{OH}{C}} - COOH$$

ac. isocrotonique (cis) — ac. dihydroxy-2,3-butyrique (cis)

En milieu neutre ou acide, il apparaît des produits d'oxydation plus poussée, résultant d'une rupture de la double liaison avec formation de deux molécules d'acides correspondants :

$$R - CH = CH - R' \xrightarrow[H^+]{MnO_4^-} R - COOH + HOOC - R' \quad .$$

Nous l'avons déjà dit, le mécanisme d'action du permanganate est encore discuté. On a pensé tout d'abord qu'il réagissait indirectement par l'intermédiaire d'un radical libre hydroxyle engendré à partir de l'eau(47,49). En effet, en milieu alcalin, on sait que le permanganate se décompose len-

tement en donnant du manganate et un dégagement d'oxygène moléculaire selon la réaction :

$$4\ MnO_4^- + 4\ HOH \longrightarrow 4\ MnO_4^{2-} + 2\ HOH + O_2$$

Utilisant de l'eau marquée $H_2{}^{18}O$, SYMONS (145) a montré que l'oxygène libéré provenait de l'eau; il semblerait ainsi que l'étape initiale soit un transfert d'électrons de l'ion hydroxyle à l'ion permanganate :

$$MnO_4^- + HO^{*-} \longrightarrow MnO_4^{2-} + HO^{*}\ .$$

Ce même auteur a confirmé la possibilité d'une telle réaction au cours d'une étude de l'action du permanganate alcalin sur les dérivés organiques saturés (98).

Mais comme le souligne WATERS (47), cette hypothèse n'est pas suffisante pour expliquer les oxydations, en milieu neutre ou acide, réalisées à l'aide du permanganate.

Elle s'oppose au contraire au mécanisme proposé par WIBERT (163) qui a montré, à l'aide de permanganate marqué à l'oxygène 18, que l'oxygène incorporé aux molécules provenait bien du permanganate lui-même. Cet auteur envisage ainsi, avec les dérivés insaturés, la formation d'un intermédiaire cyclique, mécanisme qui avait déjà été proposé en 1928 par BOESEKEN (12), selon le schéma réactionnel suivant (fig. 1):

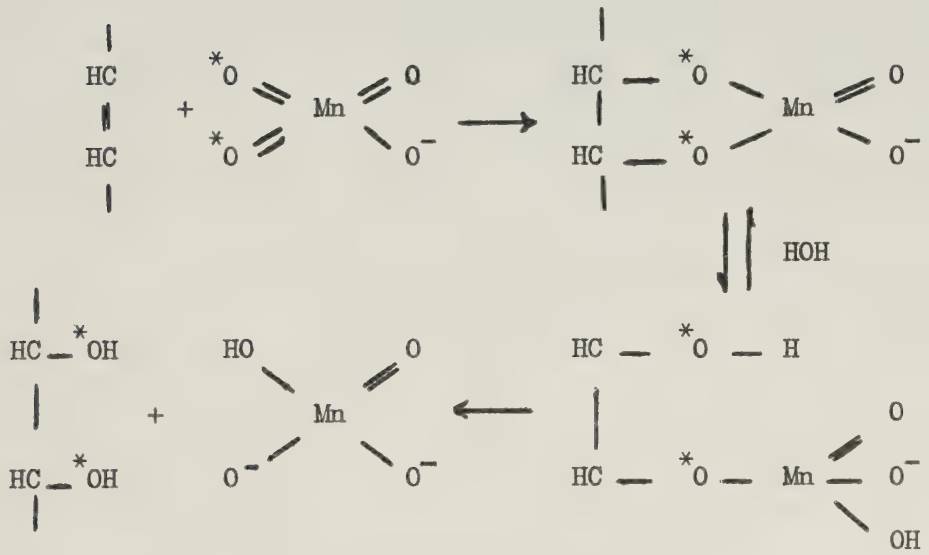


Fig. 1

Un tel processus semble aussi s'appliquer aux dérivés saturés, depuis que SANZ GARCIA et coll. (131, 135, 136) ont démontré la formation de complexes intermédiaires entre le permanganate et différents acides organiques: acides tartrique, oxalique, malonique, lactique.

Nous avons groupé dans le Tableau I les principaux résultats obtenus par action du permanganate sur quelques acides organiques de C_2 à C_5.

TABLEAU I

Acides "substrats"	Milieu	Produits formés	Références
Ac. Acétique	acide	0	121
	alcalin	ac. oxalique	10
Ac. Butyrique	alcalin	ac. acétique, acétone	114
γ-Butyrolactone	neutre	ac. succinique	132
Ac. Crotonique	alcalin	ac. dihydroxy-2,3-butyrique (trans)	127
Ac. Fumarique	neutre	ac. tartrique rac.	99
	acide	ac. formique, anh. carbonique	122
Ac. Glycérique	acide	ac. formique, anh. carbonique	121
Ac. Glycolique	acide	ac. formique, anh. carbonique	121
	alcalin	ac. oxalique	52
Ac. Glyoxylique	alcalin	ac. oxalique	52
Ac. Hydracrylique	alcalin	ac. oxalique, anh. carbonique	109
Ac. Hydroxy-2-butyrique	alcalin	ac. propionique, ac. acétique, anh. carbonique	170
Ac. Hydroxy-3-butyrique	neutre	0	169
	alcalin	ac. acétique, anh. carbonique	169

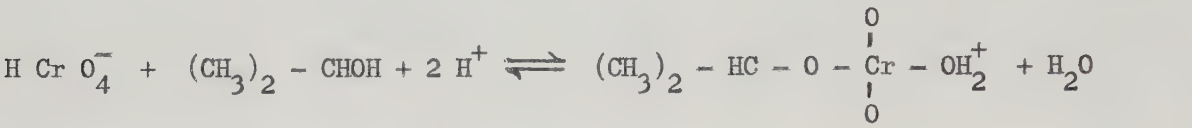
...

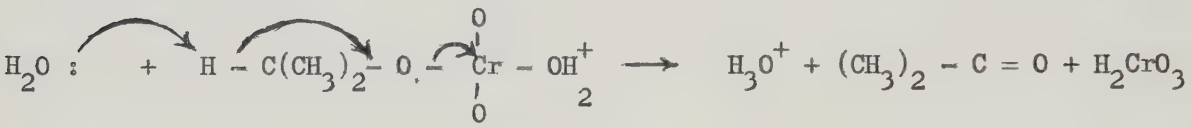
Tableau I (suite)

Acides "substrats"	Milieu	Produits formés	Références
Ac. Lactique	acide	ac. pyruvique ac. acétique, éthanal	136
	neutre	ac. pyruvique	5
		ac. acétique anh. carbonique	141
	alcalin	ac. oxalique, ac. acétique, anh. carbonique	168, 53
Ac. Maléique	acide	ac. formique, anh. carbonique	122
	neutre	ac. mésotartrique	99
Ac. Malique	acide	ac. formique, anh. carbonique	121
		ac. malonique, ac. formique	78
	neutre	ac. oxalacétique, ac. pyruvique, éthanal	39
Ac. Malonique	acide	ac. formique, anh. carbonique	122,48,20
	alcalin	ac. oxalique, anh. carbonique	47
Ac. Oxalique	acide	ac. formique, anh. carbonique	121
Ac. Propionique	alcalin	ac. oxalique, anh. carbonique	110
Ac. Succinique	acide	0	121, 76
Ac. Tartrique	acide	ac. formique, anh. carbonique	121
		ac. oxalique, ac. formique, anh. carbonique	78

I.2.2. - ACIDE CHROMIQUE

L'acide chromique est bien connu pour sa réactivité avec les alcools et l'oxydation chromique est utilisée classiquement pour leur dosage (techniques de CORDEBARD, NICLOUX, HEHNER, etc..). Par contre le mécanisme de la réaction est encore obscure. Lors d'une étude cinétique de l'oxydation des alcools, WEISTHEIMER (81) a suggéré qu'une estérification réversible, rapide, de l'alcool par l'acide chromique catalysée par les acides, précède l'oxydation elle-même beaucoup plus lente. Ainsi l'alcool isopropylique s'oxyderait suivant le schéma :





En solution fortement acide, WEISTHEIMER pense qu'il y a addition d'un proton donnant le cation ester-alcool-chromate, celui-ci favorisant le transfert d'électron de la molécule d'eau qui agit comme catalyseur basique.

Quant à l'oxydation chromique des dérivés éthyléniques, elle conduit à la scission de la liaison insaturée avec formation, entre autres produits, de cétones et d'acides carboxyliques.

Si l'on considère l'oxydation des hydrocarbures saturés, il semble qu'ils subissent une substitution électrophile (le doublet constituant la nouvelle liaison provenant du substrat et non pas du réactif) suivie d'un clivage de la liaison O - Cr comme lors de l'hydrolyse de l'ester chromate. (158)

Les résultats obtenus par l'acide chromique sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II

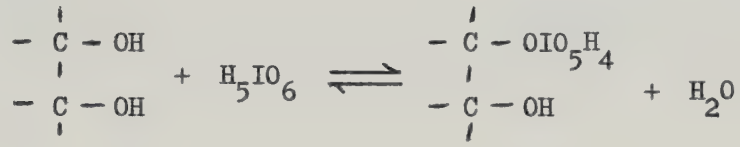
Acides "substrats"	Produits formés	Références
Ac. Butyrique	ac. acétique	133
γ - Butyrolactone	ac. succinique	132
Ac. Hydroxy-2-butyrique	ac. acétique, formaldéhyde	133
Ac. Lactique	ac. acétique	133
Ac. Malique	anh. carbonique	134
	ac. acétique, anh. carbonique	9
Ac. Propionique	ac. acétique, anh. carbonique	133, 110,146
Ac. Tartrique	anh. carbonique	134

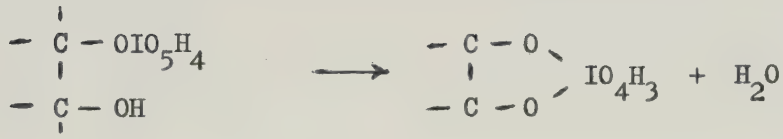
I.2.3. - ACIDE PERIODIQUE

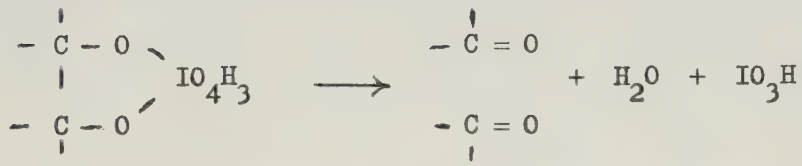
L'acide périodique ($IO_4H, 2H_2O$) a été utilisé en 1928 par MALAPRADE(101) pour oxyder les glycols-1,2. Les conditions d'emploi de ce réactif à des fins analytiques ont été précisées par FLEURY et ses collaborateurs(59).

L'oxydation périodique d'un composé organique exige en principe la présence de deux groupements hydroxyles sur deux carbones adjacents; on peut penser dès lors que les deux molécules doivent entrer en contact à ce niveau, et des considérations cinétiques (17) sont en faveur d'un mécanisme impliquant la formation d'un composé intermédiaire cyclique.

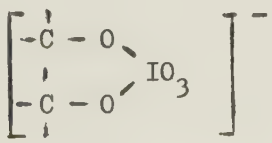
D'après CRIEGEE (30), la scission de la chaîne carbonée résulterait de trois réactions successives : estérification d'un groupement hydroxyle par l'acide périodique, suivie d'une cyclisation puis d'une rupture de la molécule (85) :



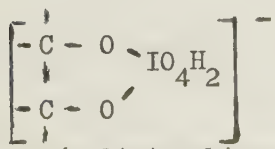




Si la formation d'un composé intermédiaire semble bien admise par la plupart des auteurs, on a pu envisager également à son sujet une structure ionique de forme anhydre (100).



ou hydratée



Le Tableau III résume les résultats obtenus par oxydation périodique

TABLEAU III

Acides "substrats"	Produits formés	Références
Ac. Acétique	0	59, 58,79
Ac. Formique	anh. carbonique	59, 62
Ac. Glycolique	formaldéhyde, ac. formique	62, 79, 61
Ac. Lactique	acétaldéhyde, anh. carbonique	59, 28
	acétaldéhyde, méthanol, formaldéhyde, ac. formique, anh. carbonique	57
Ac. Malique	ac. formique anh. carbonique	63
Ac. Malonique	ac. formique anh. carbonique	61,62,63,83
Ac. Propionique	0	58
Ac. Pyruvique	ac. acétique anh. carbonique	59, 58, 28
Ac. Succinique	0	62
Ac. Tartrique	ac. glyoxylique	64, 65
	ac. formique anh. carbonique	60, 123

I.2.4. – TETRACETATE DE PLOMB

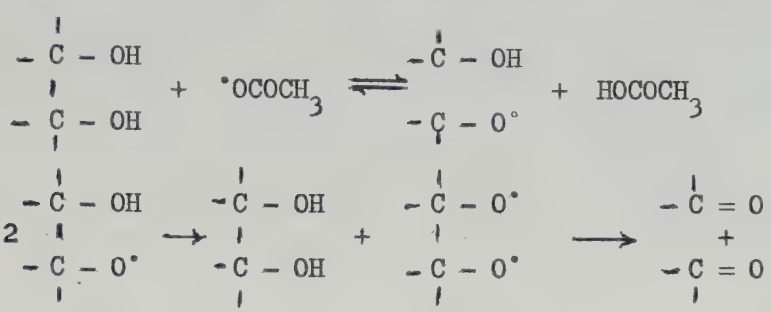
CRIEGEE en 1931 (29) a montré que le tétracétate de plomb, en solution acétique agissait à froid, quantitativement, sur les glycols-1,2 pour les scinder en un mélange d'aldéhydes et de cétones.

Deux mécanismes ont été envisagés pour expliquer cette attaque :

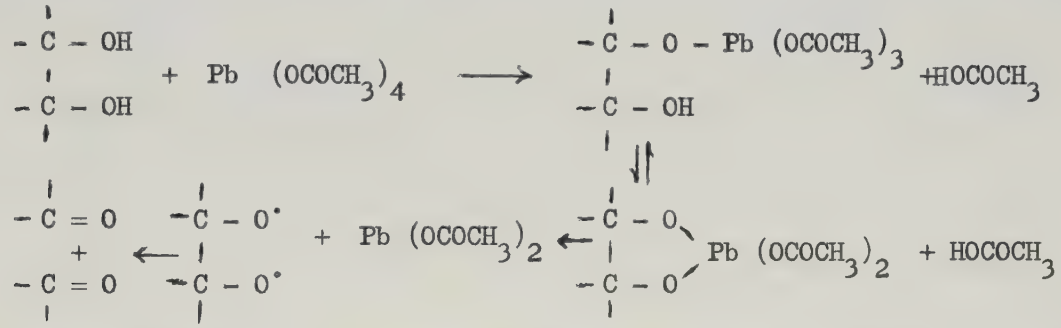
Le tétracétate de plomb se dissocierait réversiblement pour conduire au diacétate de plomb et à deux radicaux libres acétoxyles (WATERS, 1946) (155),

$$Pb\,(OCOCH_3)_4 \rightleftharpoons Pb\,(OCOCH_3)_2 + 2\,{}^{\bullet}OCOCH_3$$

la coupure du glycol se produisant alors selon le processus suivant :



CRIEGEE (32) a suggéré par contre un mécanisme ionique par formation d'un complexe cyclique :



Tout récemment (42, 90) différents auteurs semblent revenir à la première hypothèse, c'est-à-dire celle d'une attaque par mécanisme radicalique.

Quelques exemples d'attaque d'acides organiques par le tétracétate de plomb sont donnés dans le tableau IV.

TABLEAU IV

Acides "substrats"	Produits formés	Références
Ac. Acétique	ac. glycolique	44
Ac. Lactique	acétaldéhyde	119
Ac. Malonique	ac. tartronique	44
Ester diéthylique de l'ac.tartrique	ester éthylique de l'ac. glyoxylique	29

I.2.5. - OZONE

La formation d'ozonides par fixation à 0°C de l'ozone sur les composés organiques insaturés est bien connue (HARRIES, 1903) (74).Instables en présence d'eau, ces ozonides se scindent en donnant un mélange de péroxyde d'hydrogène, de cétones, d'aldéhydes et d'acides carboxyliques.

La réaction peut être considérée comme une réaction ionique de type électrophile, la nature polaire de l'ozone ayant été bien établie par LEWIS et SMYTH.

Sous l'influence de la molécule d'ozone polarisée, il doit s'effectuer une polarisation de la double liaison de telle manière que les électrons π attaquent eux-mêmes l'atome d'oxygène positif de la molécule d'ozone.Le mécanisme de la réaction peut être illustré comme suit (104) :

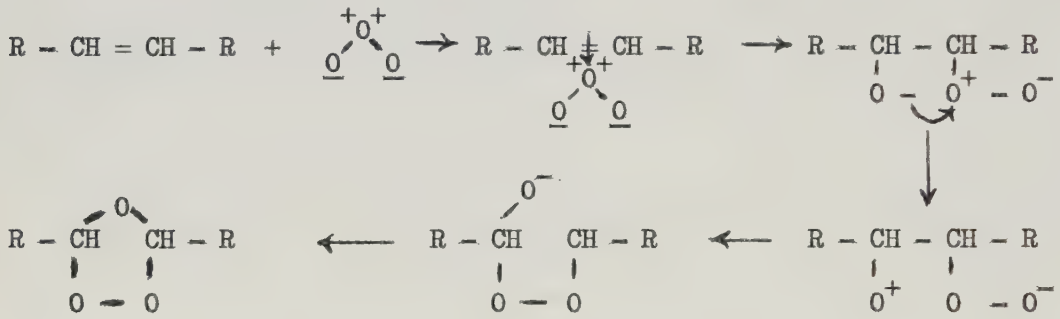


Fig. 2

L'ozonide est décomposé par l'eau (89) au niveau du pont éther pour donner un dihydroxyperoxyde (fig. 3), suivi d'une scission du pont peroxydique avec transposition moléculaire et formation d'un hydroxyhydroperoxyde et d'un aldéhyde :

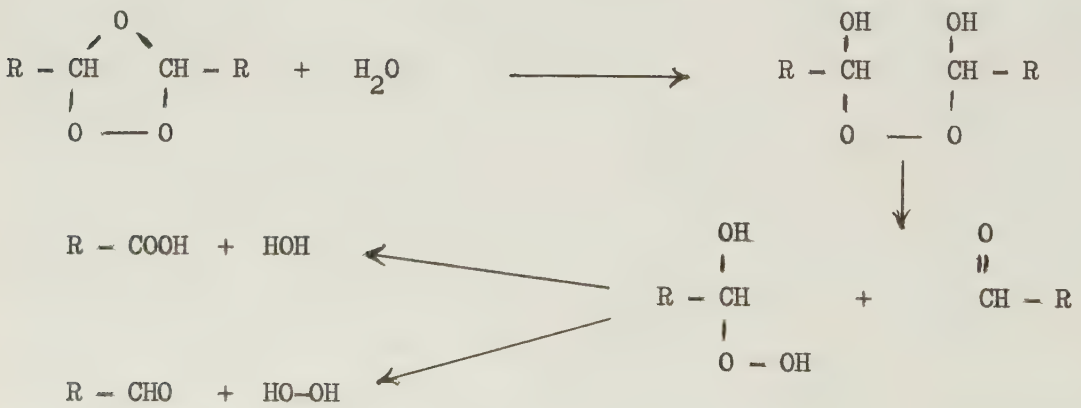


Fig. 3

L'hydroxyhydroperoxyde se décompose enfin, en donnant soit un acide et une molécule d'eau, soit un aldéhyde ou une cétone et une molécule de peroxyde d'hydrogène.

Cette réaction a surtout été utilisée pour les acides organiques insaturés à longue chaîne. Peu d'études ont été faites sur les acides à faible condensation en carbone. Cependant à partir de l'acide malonique, il a pu être obtenu ainsi les acides tartronique, mésoxalique, oxalique, carboxylique (45) et à partir de l'acide isocrotonique, l'acide glyoxylique et l'acétaldéhyde (94).

I.2.6. - PEROXYDE D'HYDROGENE

Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant dont le pouvoir dépend considérablement du pH de la solution. Il doit être rappelé qu'il s'agit d'un acide faible ($K = 3,55 \cdot 10^{-12}$ à 30° C) ionisé en milieu aqueux selon la réaction équilibrée :

$$HO - OH + HOH \longrightarrow H_3O^+ + HO_2^-$$

en donnant un anion perhydroxyle qui a une réactivité différente de celle de la molécule non-dissociée.

A - Action du peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin

Le peroxyde d'hydrogène alcalin décarboxyle spécifiquement les dicétones-1,2 et les céto-acides. Le mécanisme proposé par BUNTON (18) et par WATERS (156) implique une addition nucléophile de l'ion perhydroxyle au groupement carbonyle, conformément au schéma suivant (fig. 4) :

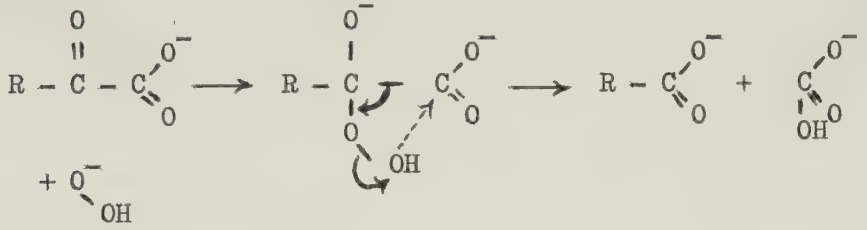


Fig. 4

B - Action du peroxyde d'hydrogène en milieu acide

Le peroxyde d'hydrogène réagit avec les groupements carboxyliques des acides pour conduire à des peracides. Les acides performique, paracétique, perpropionique, perbutyrique peuvent se préparer de cette façon. D'après SWERN (144), le peroxyde d'hydrogène reste en équilibre avec le peracide selon la réaction :

$$R - COOH + HO - OH \rightleftharpoons R - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - OOH + H_2O$$

La formation des peracides s'effectue probablement par un mécanisme ionique de type électrophile, avec peut-être une mise en jeu transitoire d'un ion hydroxyle chargé positivement, comme il l'a été proposé (41, 129)

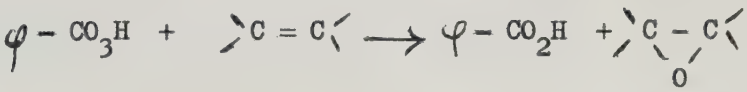
pour expliquer certains processus d'oxydation :

$$H^+ + HO - OH \longrightarrow H_3O_2^+ \longrightarrow H_2O + HO^+$$

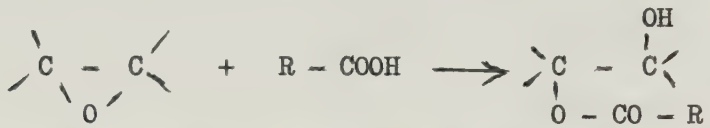
Généralement instables, les peracides saturés peuvent libérer spontanément, dès la température ordinaire, de l'oxygène moléculaire. Certains sont des explosifs : c'est ainsi qu'à 80° C, l'acide performique explose en donnant de l'anhydride carbonique et de l'eau.

1.2.7. - PERACIDES ORGANIQUES

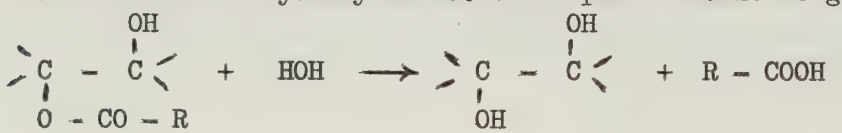
C'est PRILESCHAJEW (124) qui montra le premier qu'un peracide, l'acide perbenzoïque, réagissait, dans des solvants non ionisants, sur les dérivés éthyléniques en donnant un époxyde :



Quel que soit le peracide utilisé, il se forme sans doute un époxyde qui peut être isolé dans des conditions bien définies, mais en solution acide ce composé se transforme plus ou moins rapidement en un dérivé monoacylé du glycol correspondant (143) :



Il suffit alors d'hydrolyser cet ester pour obtenir le glycol 1-2 :



L'époxydation implique obligatoirement une addition cis mais on sait que l'ouverture du cycle époxyde s'accompagne normalement d'une inversion de WALDEN; le glycol formé, correspond en définitive, à une addition trans. Ainsi le mécanisme de trans addition aboutit à la formation d'un glycol cis à partir du dérivé trans et inversement au glycol trans à partir du dérivé cis.

Le groupement actif dans les oxydations par les peracides est le groupement $[H : \ddot{O}]^+$ polarisé positivement et qui résulte d'une dissymétrie électrique de la liaison peroxyde induite par le substituant acyle. (128,159) Ce phénomène facilite la scission hétérolytique du peracide en un fragment anionique $R - COO^-$ et en un résidu actif cationique HO^+.

$$R - CO - O - OH \rightleftharpoons R - CO - \overset{\delta-}{O} - \overset{\delta+}{OH} \rightleftharpoons R - CO - O^- + HO^+$$

La réaction est donc ionique et de type électrophile. Elle est représentée schématiquement par la figure 5 :

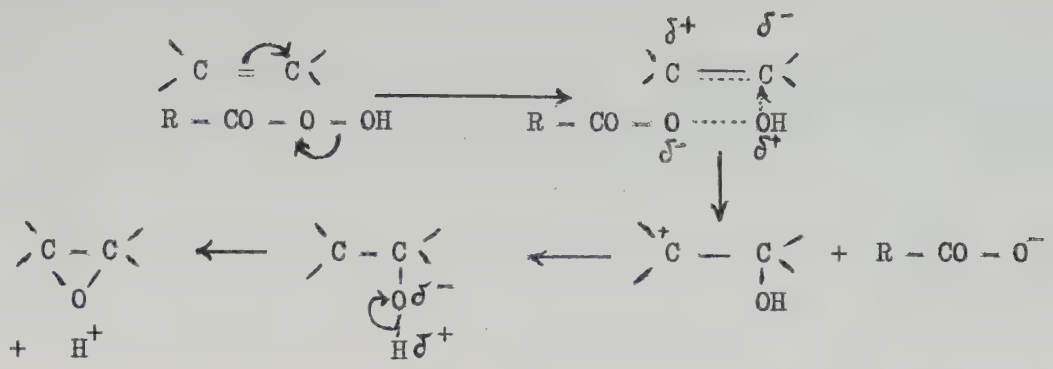
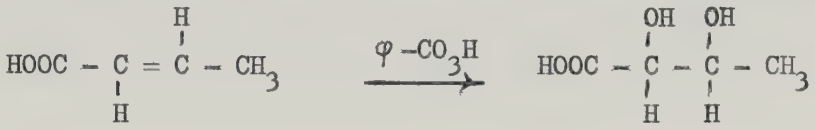
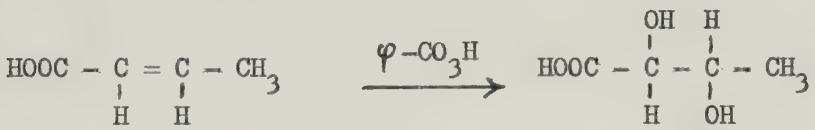


Fig. 5

C'est ainsi que l'action de l'acide perbenzoïque sur l'acide crotonique (trans) conduit à l'acide dihydroxy-2,3-butyrique (cis) (14).



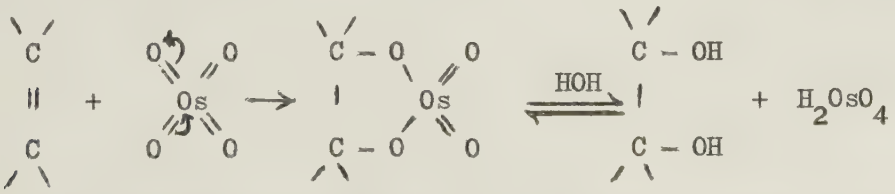
et qu'à partir de l'acide isocrotonique (cis) on obtient l'acide dihydroxy-2,3-butyrique (trans).



I.2.8. - PERACIDES MINERAUX

A - L'acide perosmique

Le tétroxyde d'osmium est un réactif qui peut être utilisé pour l'oxydation des dérivés éthyléniques en diols-I,2 cis. Le mécanisme de cette oxydation spécifique a été proposé en 1922 par BOESEKEN (11). Le composé insaturé, en solution dans des solvants inertes, forme avec le tétroxyde d'osmium un complexe d'addition jaune qui peut être décomposé par une hydrolyse réductrice en diols-I,2-cis.

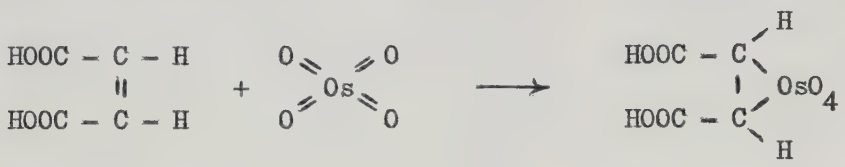


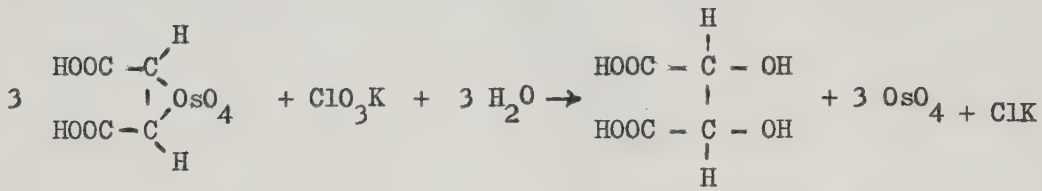
Cette réaction, de mécanisme ionique, est stéréospécifique.

Le tétroxyde d'osmium peut être utilisé également comme catalyseur dans des processus d'hydroxylation : dès 1912 HOFMANN (80) signalait que les chlorates alcalins, en solution aqueuse, en présence de faibles quantités de tétroxyde d'osmium, devenaient des agents fortement oxydants capables

d'hydroxyler, par addition cis, les groupements éthyléniques. L'hypothèse émise sur un mécanisme mettant en jeu le radical libre hydroxyle, provenant d'une formation d'acide hypochloreux, semble peu probable (72).

Il a été suggéré que la réaction se produisait par une addition du tétroxyde d'osmium à la double liaison, suivie d'une décomposition de l'ester osmique, la régénération du tétroxyde se faisant par l'intermédiaire du chlorate alcalin (11, 31). Ainsi le schéma de l'hydroxylation de l'acide maléique serait le suivant (171) :





Acide Mésotartrique

Par ailleurs, MILAS et SUSSMAN (106) ont montré que le peroxyde d'hydrogène, en présence de traces de tétroxyde d'osmium, était capable de réaliser une hydroxylation cis des doubles liaisons. Après avoir supposé que "l'espèce réactive" pouvait être l'acide perosmique qui se scinderait en radicaux libres hydroxyles, MILAS a montré, par une étude spectroscopique, que l'hydroxylation s'effectuait selon les réactions suivantes (104) :

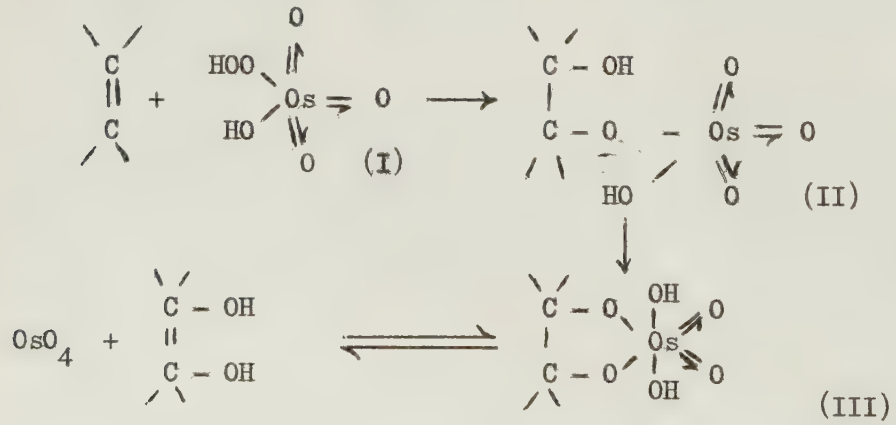


Fig. 6

Le composé cyclique proposé initialement par BOESEKEN (11) peut être oxydé soit par le chlorate alcalin, soit par le peroxyde d'hydrogène, pour donner un intermédiaire (fig. 6, III) qui se scinde spontanément en glycol et en tétroxyde d'osmium.

Une telle interprétation, reprise par CRIEGEE (31), élimine donc l'étape hydrolytique improbable de l'ester osmique par les agents oxydants et permet d'assimiler le mécanisme à celui de l'oxydation des dérivés insaturés par le permanganate.

Les résultats obtenus ont été groupés dans le tableau V.

TABLEAU V

Acides "substrats"	Tétroxyde d'osmium en présence de	Produits formés	Références
Ac. Acétique	H_2O_2	anh. carbonique	33
Ac. Crotonique	H_2O_2	ac. dihydroxy-2,3-butyrique	106
	ClO_3^-	ac. dihydroxy-2,3-butyrique (trans)	14
Ac. Fumarique	H_2O_2	ac. tartrique rac. ac. oxalique	106
	ClO_3^-	ac. tartrique rac.	107, 171
Ac. Isocrotonique	ClO_3^-	ac. dihydroxy-2,3-butyrique (cis)	14
Ac. Maléique	H_2O_2	ac. mésotartrique ac. oxalique	106
	ClO_3^-	ac. mésotartrique	14,107,171
Av. Oléique	0	ac. dihydroxy-9,10-stéarique	2

B - Autres peracides

Comme le tétroxyde d'osmium, les oxydes de vanadium (V_2O_5), de chrome (CrO_3), de tantale (Ta_2O_5), de tungstène (WO_3), de molybdène (MoO_3), de sélénium (SeO_2) réagissent en présence de peroxyde d'hydrogène sur les composés organiques insaturés pour conduire à des glycols-I-2.

On sait que par action du peroxyde d'hydrogène, ces oxydes métalliques donnent des peracides minéraux et on pouvait penser, a priori, observer des résultats similaires à ceux obtenus par les peracides organiques. S'il n'a

pas été isolé d'époxyde, il semble cependant, d'après MILAS (104), que la réaction passe par l'intermédiaire d'un ion oxonium I qui serait ensuite attaqué par l'anion dérivé de l'oxyde métallique pour former l'intermédiaire II (fig. 7) finalement hydrolysé en glycol-trans. En prenant comme exemple l'acide pervanadique, le mécanisme peut être représenté comme suit :

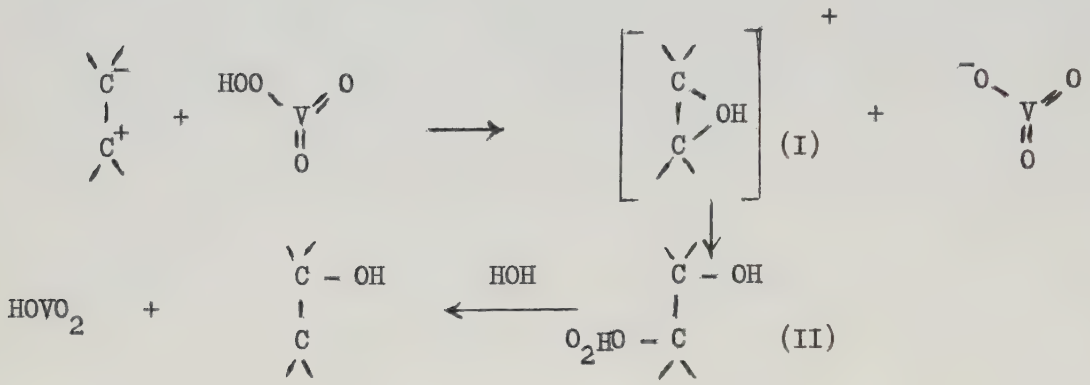


Fig. 7

De même, avec l'oxyde de tungstène (72), le mécanisme suivant a été proposé (fig. 8)

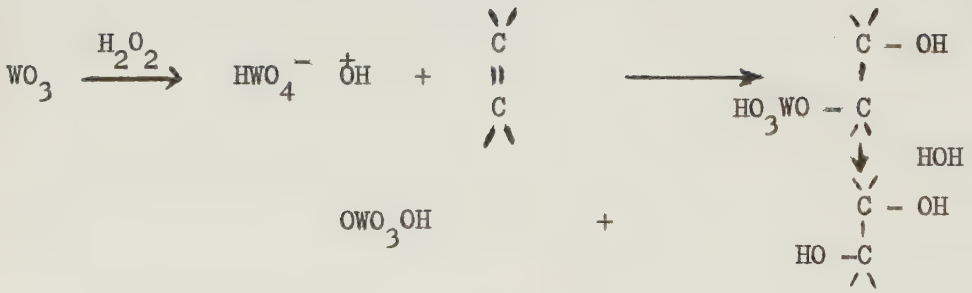


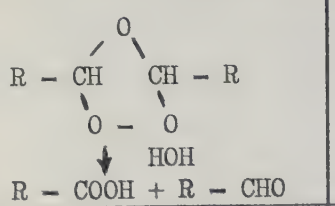
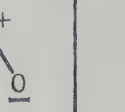
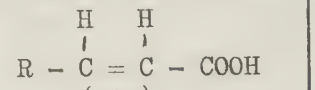
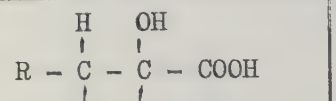
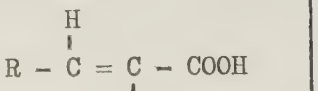
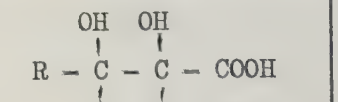
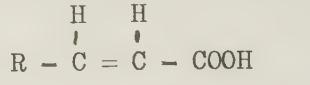
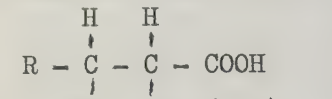
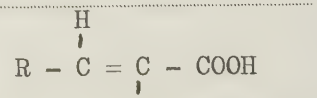
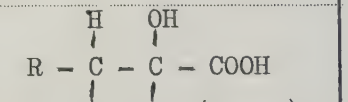
Fig. 8

Ainsi par action du mélange oxyde de tungstène-péroxyde d'hydrogène l'acide tartrique racémique a été obtenu à partir de l'acide maléique (23, 108) et l'acide dihydroxy-2,3-butyrique cis à partir de l'acide crotonique (108).

On doit souligner la différence qui existe entre le mécanisme de l'addition cis, que réalisent les mélanges péroxyde d'hydrogène - tétroxyde d'osmium, comme nous l'avons vu (§ I.2.8.A.) et l'addition trans que produisent les autres peroxyacides métalliques.

SCHEMA GENERAL

Agents d'Oxydation	Groupements attaqués	Milieu	Produits formés	Mécanisme probable	
				Type de la réaction	Intermédiaire
MnO_4^-	$R - CHOH - COOH$	acide	$R - COOH + CO_2$	ionique électrophile	cyclique
		alcalin	$R - COOH + CO_2$	"	"
	$CH_2OH - (CH_2)n - COOH$	acide alcalin	$HOOC - (CH_2)n - COOH$	"	"
	$CH_3 - (CH_2)n - COOH$	alcalin	$CH_3 - COOH$	radicalique ?	radical hydroxyle ?
	$R - \underset{H}{\overset{H}{C}} = \underset{H}{\overset{H}{C}} - COOH$ (cis)	alcalin à froid	$R - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - COOH$ (cis)	ionique électrophile	cyclique
	$R - \underset{H}{\overset{H}{C}} = \underset{H}{\overset{}{C}} - COOH$ (trans)	alcalin à froid	$R - \underset{HO}{\overset{H}{C}} - \underset{H}{\overset{H}{C}} - COOH$ (trans)	"	"
	$R - CH = CH - COOH$	acide	$R - COOH + HOOC - COOH$	"	"
$Cr_2O_4^{2-}$	$R - CHOH - COOH$	acide	$R - COOH + CO_2$	ionique électrophile	ester
	$CH_3 - (CH_2)n - COOH$	acide	CH_3COOH	?	?
	$R - CH = CH - R'$	acide	$R - COOH + HOOC - R'$	?	?
IO_4H	$R - CHOH - CHOH - COOH$	acide	$R - CHO + OHC - COOH$	ionique électrophile	ester cyclique
$Pb(OCOCH_3)_4$	$R - CHOH - CHOH - COOH$	acide acétique	$R - CHO + OHC - COOH$	ionique électrophile? radicalique ?	ester cyclique? $CH_3COO\cdot$

O_3	R – CH = CH – R	solvant inerte basse température		ionique électrophile	
HO–OH	R – COOH	acide	$R - CO_3H$	ionique électrophile	HO^+(?)
	R – CO – COOH	alcalin	$R - COOH + CO_2$	ionique nucléophile	HO_2^-
$R - CO_3H$	 (cis)	acide		ionique électrophile	$[HO]^+$ époxyde suivi d'une hydrolyse avec inversion de WALDEN
	 (trans)				
VO_4H, WO_5H_2, etc.. (oxydes métalliques divers + H_2O_2)	" (cis)	eau	" (trans)	"	non cyclique : oxonium ?
	" (trans)		" (cis)		
OsO_6H_2 (OsO_4+H_2O_2)	 (cis)	solvant inerte: dioxane éther etc..		"	cyclique
	 (trans)				

1.3 - OXYDATION DES ACIDES ORGANIQUES PAR LE RADICAL LIBRE HYDROXYLE

I.3.1. - LE RADICAL LIBRE HYDROXYLE

Le radical libre hydroxyle HO· peut être considéré comme résultant de la scission homolytique d'une molécule d'eau :

ou d'une molécule de peroxyde d'hydrogène :

Le découplement de la liaison covalente initiale laisse au niveau d'une orbitale périphérique un électron célibataire, conférant à ce radical des propriétés paramagnétiques.

Le radical libre hydroxyle est donc un fragment moléculaire électriquement neutre et paramagnétique.

Extrêmement réactif, le radical libre hydroxyle peut, soit réagir sur lui-même, par dimérisation, pour donner une molécule de peroxyde d'hydrogène:

soit arracher un électron à un dérivé donneur, en se transformant en un ion hydroxyle stable :

C'est ainsi qu'il pourra facilement oxyder les ions ferreux en ions ferriques:

Le potentiel normal d'oxydo-réduction (95) de la réaction

est très élevé; on en déduit que le radical hydroxyle sera l'un des plus puissants parmi les agents d'oxydation connus.

Le radical libre hydroxyle peut également attaquer les dérivés organiques, l'attaque primaire étant une déshydrogénation (réaction I)

$$(I)\quad R - H + {}^{\bullet}OH \longrightarrow R^{\bullet} + HOH$$

L'énergie de dissociation de liaison pour HO ... H est voisine de 120 Kcal. (comparativement aux 40 kcal. de l'énergie de dissociation de liaison O_2 ... H) et l'affinité électronique du radical hydroxyle serait de 136 kcal. (comparativement aux 79 kcal. de l'oxygène moléculaire). Si ces valeurs thermodynamiques sont exactes, il ne devrait donc pas y avoir (150) de liaisons hydrocarbonées qui puissent résister à l'attaque du radical hydroxyle. Rappelons en effet que les énergies de dissociation des liaisons R.... H pour les hydrocarbures, aldéhydes, alcools, etc... sont comprises entre 75 et 105 kcal., ce qui indique que la chaleur de réaction de l'étape

$$R \ldots H + {}^{\bullet}OH \longrightarrow R^{\bullet} + HOH$$

sera de 15 à 45 kcal.. Ces notions thermodynamiques expliquent en revanche qu'avec l'oxygène moléculaire ($R \ldots H + O_2 \longrightarrow R^{\bullet} + HO_2^{\bullet}$) les réactions restent très limitées (réactions faiblement exothermiques ou endothermiques).

Le radical libre organique $R^{\bullet}$, formé dans la réaction (I), peut avoir suivant sa nature et suivant les conditions expérimentales, une destinée variable.

Il peut réagir en effet

- avec un radical libre hydroxyle

$$R^{\bullet} + {}^{\bullet}OH \longrightarrow R - OH \quad \text{(hydroxylation)}$$

- avec un radical libre perhydroxyle

$$R^{\bullet} + {}^{\bullet}OOH \longrightarrow R - OOH \quad \text{(hydroperoxydation)}$$

- avec l'oxygène moléculaire

$$R^{\bullet} + O_2 \longrightarrow R - OO^{\bullet} \quad \text{(peroxydation);}$$

Ce peroxyde peut réagir à son tour

- avec une autre molécule organique

$$R - OO^{\bullet} + RH \longrightarrow R - OOH + R^{\bullet}$$

- avec un radical libre

$$R - OO^{\bullet} + {}^{\bullet}R \longrightarrow R - OO - R$$

- avec un autre radical peroxyde

$$R - OO^{\bullet} + R - OO^{\bullet} \longrightarrow R - OO - R + O_2$$

En l'absence d'oxygène, le radical $R^{\bullet}$ peut également se dimériser :

$$R^{\bullet} + {}^{\bullet}R \longrightarrow R - R$$

ou se dismuter

$$2\,R^{\bullet} \longrightarrow RH + R'\ (-H) \qquad (115)$$

1.3.2. - FORMATION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE PAR VOIE PHYSIQUE

A) Photolyse du peroxyde d'hydrogène

On sait que l'ultraviolet de longueurs d'ondes comprises entre 2 000 et 3 700 A° décompose le peroxyde d'hydrogène. Dès 1929, UREY et coll. (149) suggéraient que cette dissociation photochimique avait lieu par une scission homolytique en radicaux libres hydroxyles :

$$HOOH + h\nu \longrightarrow 2\ HO\cdot$$

Cette étude a été reprise par KORNFELD en 1935 (91) qui a proposé le mécanisme en chaîne suivant :

(I) $H_2O_2 + h\nu \longrightarrow 2\ HO\cdot$ (initiation)

(II) $HO\cdot + HOOH \longrightarrow HOH + HO_2\cdot$

(III) $HO_2\cdot \rightleftharpoons H^+ + O_2^{-\cdot}$

(IV) $O_2^{-\cdot} + HOOH \longrightarrow O_2 + HO^- + HO\cdot$ (propagation)

(V) $HO\cdot + HO_2\cdot \longrightarrow HOH + O_2$ (rupture)

La dépendance du rendement quantique vis-à-vis du pH est en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'ion-radical superoxyde $O_2^{-\cdot}$ réagit avec le peroxyde d'hydrogène (IV) de préférence au radical perhydroxyle non dissocié.

En 1949, LEA (96) étudiant la décomposition du peroxyde d'hydrogène en fonction de l'intensité lumineuse envisage la rupture de chaîne suivant la réaction :

(VI) $2\ HO_2\cdot \longrightarrow HOOH + O_2$

En utilisant de l'eau enrichie en ^{18}O, HUNT et TAUBE (84) admettent également l'intervention d'un atome libre d'oxygène :

(VII) $H_2O_2 + h\nu \longrightarrow H_2O + O$

(VIII) $O + H_2O_2 \longrightarrow HO\cdot + HO_2\cdot$

(IX) $2\ HO\cdot \longrightarrow H_2O + O$

Ces réactions se superposeraient à celles déjà proposées. L'intervention de l'atome libre d'oxygène a été invoquée aussi depuis par DEWURST et BURTON (43) comme initiateur de la réaction.

MILAS et coll. (105) ont utilisé la photolyse ultraviolette du peroxyde d'hydrogène pour hydroxyler les acides organiques insaturés. Ces auteurs ont montré que dans ces conditions l'acide crotonique conduisait à l'acide dihydroxy-2,3 - butyrique et l'acide maléique à l'acide mésotartrique, c'est-à-dire au dérivé cis dihydroxy. Ces résultats semblent traduire une stéréospécificité de l'hydroxylation par mécanisme radicalique; nous verrons au cours de notre travail personnel qu'un tel résultat n'a pu être confirmé.

B) Radiolyse de l'eau

Dès 1914, il a été suggéré que l'irradiation de l'eau pouvait conduire à des atomes et des radicaux libres (37), mais il fallut attendre 1944 pour que cette idée soit pleinement admise (WEISS (161)) et en 1946 LEA (97) proposait un mécanisme physique qui reste encore le plus probable.

Pour simplifier, nous nous limiterons au cas des radiations électromagnétiques (X ou Gamma).

Lorsqu'un photon de grande énergie heurte une molécule d'eau, il peut éjecter l'un des électrons de cette molécule par effet photoélectrique ou par effet COMPTON, la molécule prenant de ce fait une charge positive :

$$(I) \qquad HOH \xrightarrow{h\nu} [HOH]^+ + e^-$$

L'ion moléculaire $[H_2O]^+$, instable, va se dissocier dans l'espace d'une vibration moléculaire (10^{-12} sec.) en libérant le radical hydroxyle :

$$(II) \qquad [H_2O]^+ + H_2O \longrightarrow H_3O^+ + HO\cdot$$

L'électron éjecté, photoélectron ou électron de recul, va pouvoir à son tour réagir sur une molécule d'eau en la dissociant en ion hydroxyle et en atome libre d'hydrogène :

$$(III) \qquad HOH + e^- \longrightarrow HO^- + H\cdot$$

L'équation globale de la décomposition radiolytique de la molécule d'eau est donc la suivante :

$$(IV) \qquad HOH \xrightarrow{h\nu} HO\cdot + H\cdot$$

En l'absence d'oxygène les atomes libres d'hydrogène se dimérisent pour conduire à l'hydrogène moléculaire

$$H\cdot + \cdot H \longrightarrow H_2$$

et les radicaux libres hydroxyles au peroxyde d'hydrogène

$$HO\cdot + \cdot OH \longrightarrow HO - OH$$

Ces molécules disparaissent assez vite de la solution par réaction avec les atomes ou radicaux libres :

$$HO\cdot + H_2 \longrightarrow HOH + H\cdot$$

$$H\cdot + HOOH \longrightarrow H_2O + HO\cdot$$

En présence d'oxygène dissous, l'atome libre d'hydrogène va réagir avec l'oxygène moléculaire pour donner le radical libre perhydroxyle ou superoxyde d'hydrogène suivant la réaction :

$$H\cdot + O_2 \longrightarrow HO_2\cdot$$

Le superoxyde d'hydrogène a un pK voisin de 2 (34) et en milieu neutre il sera donc totalement dissocié en ion-radical superoxyde :

$$HO_2\cdot \longrightarrow H^+ + O_2{}^{\circ -}$$

Sur des substrats organiques, l'action des radicaux libres formés par radiolyse de l'eau a fait l'objet de nombreux travaux.

Nous avons mentionné seulement, dans le tableau VI, les résultats obtenus par action des rayons X ou Gamma sur des solutions d'acides organiques en équilibre avec l'air.

...

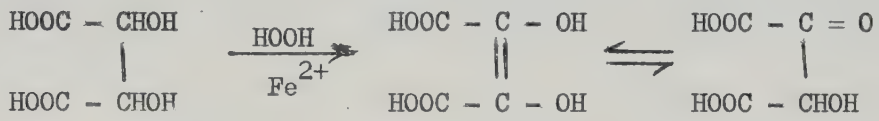
TABLEAU VI

Acides	Rayons	Produits formés	Références
Ac. Acétique	γ	Ac. Glycolique Ac. Glyoxylique Ac. Oxalique Formaldéhyde Anh. carbonique	68
	X	absence de décarboxylation	67
Ac. Butyrique	X	absence de décarboxylation	67
Ac. Formique	X ou γ	Anh. carbonique	67, 75
	γ	Anh. carbonique Formaldéhyde	137
Ac. Glycolique	γ	Ac. Glyoxylique Ac. Oxalique Ac. Formique Formaldéhyde Anh. carbonique	70
Ac. Glyoxylique	γ	Ac. Oxalique Ac. Formique Anh. carbonique	70
Ac. Lactique	X	Anh. carbonique	67
	X	Ac. Pyruvique Acétaldéhyde	86
Ac. Malique	X	Ac. Oxalacétique Ac. Dihydroxymaléique Ac. Pyruvique Anh. carbonique	125
Ac. Malonique	X	absence de décarboxylation	67
Ac. Oxalique	X ou γ	Anh. Carbonique	46, 67
	X	Ac. Formique Anh. Carbonique	88
Ac. Propionique	X	absence de décarboxylation	67
Ac. Succinique	X	absence de décarboxylation	67
Ac. Tartrique	X	Anh. carbonique	67
	γ	Ac. mésoxalique Ac. glyoxylique	70

I.3.3. - FORMATION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE PAR VOIE CHIMIQUE

A) Activation du peroxyde d'hydrogène

En 1894, FENTON (54) découvrait qu'en présence d'une trace de sel ferreux, le peroxyde d'hydrogène refroidi dans la glace oxydait l'acide tartrique en acide dihydroxymaléique :



Quelques années après (55, 56), il notait que d'autres hydroxyacides, ainsi que différents dérivés alcooliques, étaient rapidement oxydés par le même réactif. Ainsi FENTON démontrait qu'il était possible d'exalter les propriétés oxydantes du peroxyde d'hydrogène en lui associant un agent réducteur : le sulfate ferreux.

Pendant longtemps on a pensé que l'oxydation était due à un peroxyde de fer intermédiaire, mais ce n'est qu'en 1934 qu'un mécanisme valable a été proposé par HABER et WEISS (73) qui pour expliquer ces réactions apparemment paradoxales, ont envisagé l'intervention d'intermédiaires radicaliques (HO. et $HO_2^{\cdot}$) engendrés par transfert d'électrons selon le schéma :

Cette théorie a été vérifiée par EVANS (51) et d'autres auteurs : la réaction doit se produire en deux étapes successives (156) : la première serait un simple transfert d'électron avec scission consécutive de la liaison centrale du peroxyde d'hydrogène pour donner un anion et un radical libre hydroxyle :

(I)

la seconde doit être représentée par les réactions :

(II)

(III)

La rupture de chaîne, comparativement plus lente s'effectuant ainsi :

(IV) $Fe^{2+} + HO\cdot \longrightarrow Fe^{3+} + HO^-$

Il a été démontré en outre que dans des conditions d'acidité faible, une décomposition catalytique du peroxyde d'hydrogène pouvait se produire suivant la réaction :

(V) $Fe^{3+} + HOOH \longrightarrow Fe^{2+} + HO_2\cdot$

En 1935, WEISS (160) admettait la dissociation hétérolytique du radical $HO_2\cdot$ en ion-radical superoxyde :

(VI) $HO_2\cdot \longrightarrow H^+ + O_2\cdot^-$

et assimilait la réaction (III) à un simple processus de transfert d'électron :

(VII) $HOOH + O_2\cdot^- \longrightarrow O_2 + HO^- + HO\cdot$

Plus récemment il a été montré que l'évolution de l'oxygène moléculaire est due principalement à la réduction des ions ferriques par l'ion-radical $O_2\cdot^-$ (3)

(VIII) $Fe^{3+} + O_2\cdot^- \longrightarrow Fe^{2+} + O_2$

Parmi les ions métalliques de la série de transition, si l'ion ferreux se révèle le plus actif (24) il n'est pas le seul à jouir de ces propriétés catalytiques; les ions cobalteux, cuivreux, manganeux peuvent jouer le même rôle.

Mais, le réactif tel que FENTON l'a proposé, ne possède pas le maximum d'activité. En effet il existe essentiellement trois facteurs qui permet-

tent de sensibiliser la genèse des radicaux libres hydroxyles (24) :

- Un pH voisin de la neutralité.

- La chélation de l'ion ferreux qui exalte son pouvoir catalytique, permet sa solubilisation au pH optimal de la réaction (7,2), évite enfin toute réaction parasite entre les ions ferriques et les produits formés. Cette chélation peut se réaliser par l'intermédiaire d'agents organiques, comme l'éthylène diamine tetracétate sodique (EDTA), ou minéraux comme le pyrophosphate de sodium (116).

- L'addition d'acide ascorbique qui se révèle un puissant effecteur de la réaction en assurant la réduction des ions ferriques formés suivant l'équation :

$$2\ Fe^{3+} + H_2A \longrightarrow 2\ Fe^{2+} + 2\ H^+ + A$$

On supprime ainsi les réactions de rupture (V) et (VIII).

Bien que les conditions expérimentales soient parfois différentes(température, pH) suivant les auteurs, nous avons réuni dans le tableau VII les résultats recueillis dans la littérature relatifs à l'action de mélanges peroxyde d'hydrogène - ions fer ou cuivre, sur les acides organiques.

...

TABLEAU VII

Acides	Catalyseurs métalliques	Produits formés	Références
Ac. Acétique	Fe (II)	0	56, 102
	Fe (II) (III) Cu (I) (II)	anh. carbonique	4, 93 152,165
	Fe (II)	ac. Glyoxylique	82
Ac. Butyrique	Cu (II)	ac. Succinique acétone ac. acétique ac. propionique ac. formique anh. carbonique	87
Ac. Crotonique	Fe (II)	acétaldéhyde	102, 112
Ac. Dihydroxy-maléique	Cu (II)	anh. carbonique	4
Ac. Formique	Fe (II) (III) Cu (II)	anh. carbonique	87, 92, 139 154, 166
Ac. Fumarique	Fe (II)	0	56, 102
		acétaldéhyde	113
	Cu (I)	anh. carbonique	165
Ac. Glycérique	Fe (II)	ac. Hydroxypyruvique	56
		acétaldéhyde	113
Ac. Glycolique	Fe (II)	ac. glyoxylique ac. formique	35
		ac. glyoxylique	56, 69, 166
	Fe (III)	ac. formique anh. carbonique	139
Ac. Lactique	Fe (III) Cu (I) (II)	anh. carbonique	4, 93, 165
	Fe (II)	ac. Pyruvique	56, 102
	Fe (III)	acétaldéhyde anh. carbonique	126
Ac. Maléique	Fe (II)	0	56, 102
		acétaldéhyde	113

TABLEAU VII (suite)

Acides	Catalyseurs métalliques	Produits formés	Références
Ac. Malique	Fe (II)	t = 0° ac.oxalacétique	56
		t = 37° ac. pyruvique anh. carbonique	
	Cu (I) (II)	anh. carbonique	4, 165
Ac. Malonique	Fe (II)	0	56, 102
	Cu (I) (II)	anh. carbonique	4, 165
Ac. Oxalique	Fe (II)	0	56, 154
		ac. formique anh. carbonique	69
	Fe (III)Cu(I)	anh. carbonique	93,139,165
Ac. Propionique	Fe (II)	acétaldéhyde	102
Ac. Pyruvique	Cu(I) (II)	anh. carbonique	4, 165
Ac. Succinique		0	56
	Fe (II)	ac. malique ac. malonique	142
		acétaldéhyde	112
	Cu (I)	ac. acétique anh. carbonique	165
	Cu (II)	ac. acétique ac. formique anh. carbonique	4
Ac. Tartrique	Fe(II) Cu(II)	ac. dihydroxy-maléique	4, 54, 166
	Fe (II)	ac. dihydroxy-maléique ac. hydroxy-3-céto-2-succinique	77
		acétaldéhyde	113
	Fe(III)Cu(II)	anh. carbonique	87, 93
Ac. Tartronique	Fe (II)	ac. mésoxalique	56

B) Activation de l'oxygène moléculaire

L'oxygène moléculaire peut aussi, comme le peroxyde d'hydrogène, être activé par les ions ferreux en solution aqueuse (autoxydation) et engendrer le radical libre hydroxyle.

En 1935, WEISS (160) proposa un mécanisme faisant intervenir l'ion-radical $O_2^{\cdot -}$ qui se couplant avec un ion H^+ réagirait en tant que radical libre perhydroxyle avec un ion ferreux pour conduire au peroxyde d'hydrogène.

$$O_2^{\cdot -} + H^+ \longrightarrow HO_2^{\cdot}$$

$$HO_2^{\cdot} + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} + HO_2^-$$

Récemment WEISS (162) a lui-même modifié ce schéma en supposant la formation transitoire d'un complexe ionique entre l'ion ferreux et l'oxygène moléculaire pouvant lui-même réagir avec un ion ferreux suivant les réactions :

$$Fe^{2+} + O_2 \longrightarrow Fe^{3+}\ O_2^-$$

$$Fe^{3+}\ O_2^- + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+}\ O_2^{\cdot -}\ Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+}\ O_2^{2-}\ Fe^{3+}$$

La rupture du complexe après collision avec les molécules d'eau solvantes conduit à l'apparition de peroxyde d'hydrogène

$$Fe^{3+}\ O_2^{2-}\ Fe^{3+} + 2\ H^+ \longrightarrow 2\ Fe^{3+}\ aq. + H_2O_2$$

qui enclenche à son tour une réaction de FENTON (115).

La formation des radicaux libres hydroxyles par autoxydation des ions ferreux peut être sensibilisée comme pour le réactif de FENTON (pH optimal voisin de la neutralité, chélation du fer ferreux et addition au milieu

réactionnel d'acide ascorbique (25)). Le système (EDTA - Fe^{2+} - acide ascorbique - oxygène) constitue le réactif d'UDENFRIEND (148). Il est bien établi que l'activité oxydante de ce système est due principalement à la formation du radical libre hydroxyle (1, 15, 24, 25, 71).Cependant l'oxydation de certains substrats ne peut être expliquée par ce seul mécanisme(117) et l'intervention d'un mécanisme ionique électrophile a été envisagée (168).

Nous avons recherché dans la littérature les différents travaux relatifs à l'oxydation des acides organiques par activation catalytique de l'oxygène moléculaire en phase liquide aqueuse. Ces résultats sont réunis dans le tableau VIII.

...

TABLEAU VIII

Acides	Catalyseurs métalliques	Produits formés	Références
Ac. Acétique	Fe(II) (III)	anh. carbonique	38, 140
Ac. Crotonique	Fe (II)	acétaldéhyde	111
Ac. Dihydroxy-maléique	Fe (III)	ac. dicétosuccinique ac. mésoxalique ac. oxalique	167
Ac. Formique	Fe(II) (III)	anh. carbonique	7, 140, 167
Ac. Fumarique	Fe (II)	acétaldéhyde	111
Ac. Glycérique	Fe (II)	acétaldéhyde	111
		anh. carbonique	140
	Cu (II)	ac. oxalique anh. carbonique	147
Ac. Glycolique	Fe (II)	anh. carbonique	140
	Fe (III)	ac. glyoxylique formaldéhyde	8
	Cu (II)	ac. oxalique ac. formique	147
Ac. Lactique	Fe (II)	anh. carbonique	140
		ac. pyruvique acétaldéhyde anh. carbonique	167
	Fe (III)	acétaldéhyde anh. carbonique	6
Ac. Maléique	Fe (II)	acétaldéhyde	111
Ac. Malique	Fe (III)	acétaldéhyde anh. carbonique	6
		acétaldéhyde formaldéhyde	8
Ac. Malonique	Fe (II)	0	140

TABLEAU VIII (suite)

Acides	Catalyseurs métalliques	Produits formés	Références
Ac. Oxalique	Fe (II)	anh. carbonique	140
Ac. Propionique	Fe (II)	acétaldéhyde	111
Ac. Pyruvique	Fe (II)	anh. carbonique	140
	Fe (III)	acétaldéhyde anh. carbonique	6
Ac. Succinique	Fe (II)	acétaldéhyde	111
		0	140
	Fe (III)	ac. propionique acétaldéhyde anh. carbonique	7
Ac. Tartrique	Fe (II)	anh. carbonique	140
		acétaldéhyde	111
		ac. dihydroxymaléique	167
	Fe (III)	ac. glyoxylique glyoxal formaldéhyde anh. carbonique	6
Ac. Tartronique	Fe (II)	anh. carbonique	140

2. - TRAVAIL PERSONNEL

2.1. - CONDITIONS EXPERIMENTALES ET TECHNIQUES UTILISEES

2.1.1. LES ACIDES ORGANIQUES

Nous l'avons déjà dit, nous avons étudié l'action du radical libre hydroxyle sur les acides organiques dont la condensation en carbone est comprise entre C_2 et C_5 inclus.

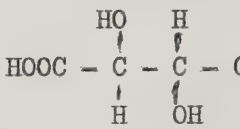
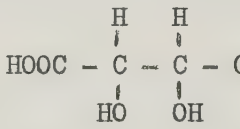
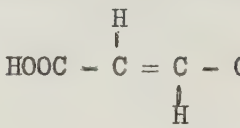
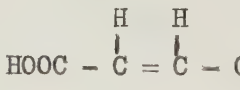
A) Nature

Il nous a paru nécessaire, au début de ce travail, de rappeler les formules et dénominations des acides organiques utilisés au cours de notre expérimentation (tableaux I et II).

TABLEAU I - ACIDES MONOCARBOXYLIQUES

Dénomination	Formule	Origine
Acétique	CH_3-COOH	Prolabo
Glycolique	$CH_2OH - COOH$	Prolabo
Glyoxylique	$CHO - COOH$	*
Propionique	$CH_3 - CH_2 - COOH$	Prolabo
Lactique	$CH_3 - CHOH - COOH$	Prolabo
Hydroxy-3-propionique Hydracrylique	$CH_2OH - CH_2 - COOH$	*
Glycérique	$CH_2OH - CHOH - COOH$	*
Butyrique	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - COOH$	Prolabo
Hydroxy-2-butyrique (DL)	$CH_3 - CH_2 - CHOH - COOH$	Light
Hydroxy-3-butyrique (DL)	$CH_3 - CHOH - CH_2 - COOH$	Mann
Butyrolactone Lactone de l'acide Hydroxy-4-butyrique	$CH_2 - CH_2$ $\vert \quad \quad \diagdown$ $CH_2 - O \diagup CO$	Light
Dihydroxy-2,3-butyrique	$CH_3 - CHOH - CHOH - COOH$	*
Crotonique (trans)	$CH_3 - CH = CH - COOH$	Light

TABLEAU II – ACIDES DICARBOXYLIQUES

Dénomination	Formule	Origine
Oxalique	HOOC – COOH	Prolabo
Malonique	HOOC – CH_2 – COOH	Prolabo
Succinique	HOOC – CH_2 – CH_2 – COOH	Light
Malique (DL)	HOOC – CH_2 – CHOH – COOH	Light
Tartrique racémique (trans)		Prolabo
Mésotartrique (cis)		*
Fumarique (trans)		Prolabo
Maléique (cis)		Light

B) Origine

Nous avons signalé dans les tableaux I et II l'origine des différents acides.

Il s'agit soit de produits d'origine commerciale :
- Produits Prolabo** (purs ou R.P.)
- Produits Light et Mann (fournis par Serlabo)***

---

* Préparés au laboratoire.
Nous tenons à rem ercier ici particulièrement deux de nos camarades, les ingénieurs chimistes REGEAUD et BEYSSAT qui nous ont préparé ces différents acides.

** Prolabo, 12 rue Pelée, Paris(11e)

*** Serlabo, 26 rue Saint-Gilles, Paris (3e)

soit de produits préparés au laboratoire pour lesquels nous croyons devoir rappeler les modes de synthèse.

- Acides Hydracrylique et Glycérique

Ces acides ont été préparés en petite quantité par la réaction de VAN SLYKE (151) à partir des acides aminés correspondants : alanine et sérine. Nous avons opéré de la manière suivante :

Dans 50 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (0,02 N)portée à 0°C, ajouter successivement l'amino-acide (1 mmole) et le nitrite de potassium (1 mmole) et laisser en contact pendant 3 heures. La séparation a été réalisée suivant les techniques décrites plus loin.

- Acide Glyoxylique

Cet acide a été préparé suivant la méthode de CHURCH (22) (réduction par l'hydrogène naissant de l'acide oxalique). Malgré une dernière purification par passage sur des résines échangeuses d'ions, il ne nous a pas été possible d'éliminer des traces d'acide glycolique décelables par chromatographie.

- Acide Mésotartrique

Cet acide a été obtenu à partir de l'acide tartrique selon la technique de COOPS et VERKADE (27).

L'isomérisation de l'acide tartrique est obtenue par ébullition à reflux, en milieu alcalin, pendant 4 heures. Après isolement des autres acides tartriques sous forme de sels acides de potassium, précipiter dans les eaux mères l'acide mésotartrique sous forme de sel de plomb.

- Acide Dihydroxy - 2,3 - butyrique (cis)

Nous avons vu (§ 1.2.7.) qu'il était aisé de fixer des radicaux hydroxyles sur les doubles liaisons. Cet acide a été préparé en additionnant lentement du peroxyde d'hydrogène (1,02 mole) à la solution d'acide crotonique (1 mole) dans l'acide formique (4 moles). La réaction étant exothermique, refroidir au début de façon à maintenir la température à 40° C, puis porter à 40/50° C avec agitation pendant 5 heures. Laisser reposer durant la nuit à la température du laboratoire.

Après s'être assuré, en raison du risque d'explosion,de l'absence dans le milieu d'acide performique (réaction à l'iodure de potassium) éliminer par distillation sous vide l'acide formique; passer en milieu alcalin en additionnant le milieu de 400 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium (à 27,5 %) et porter au bain-marie à 80° durant 1 heure. Eliminer l'ion-potassium par passage sur colonne DOWEX 50 et concentrer sous vide jusqu'à l'obtention d'un sirop épais. Dissoudre à chaud ce dernier dans l'acétate d'éthyle et porter à 0° C pendant 48 heures jusqu'à cristallisation. (Filtrer, laver par l'acétate d'éthyle froid, sécher sous vide(rendement 48%).

Redissoudre dans l'eau et recristalliser (rendement 45 %). L'acide dihydroxy-2,3-butyrique cis obtenu a un point de fusion de 81,5 - 82° C, conforme à celui donné par la littérature.

2.1.2. - FORMATION DU RADICAL HYDROXYLE

A) Voie chimique

- Principe :

Nous l'avons déjà vu (§ 1.3.3.A) le peroxyde d'hydrogène peut être scindé par l'ion ferreux, suivant la réaction

$$HOOH + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- + HO.$$

Le réactif de FENTON doit être normalement utilisé en milieu acide pour éviter la précipitation d'hydroxydes ferriques insolubles. Il a été montré qu'en présence d'agents chélateurs cette réaction est à la fois exaltée et peut s'effectuer à des pH voisins de la neutralité. Nous n'avons pas utilisé comme chélateur l'EDTA, qui est cependant l'agent reconnu comme le plus favorable, pour ne pas introduire dans le milieu réactionnel un composé organique apte à être oxydé également par le réactif en des dérivés acides (*). Aussi avons-nous chélaté le fer par le pyrophosphate de sodium dans un rapport moléculaire $[P_2O_7Na_4] / [SO_4Fe]$ égal à 1.

Pour éviter toute acidification du milieu réactionnel par les acides organiques, ces derniers ont été préalablement neutralisés par addition d'une quantité stoechiométrique de carbonate acide de sodium.

- Produits utilisés :

- Acides organiques : cf. § 2.1.1.
- Sulfate ferreux ($FeSO_4, 7 H_2O$) RP : Prolabo
- Pyrophosphate de sodium ($Na_4P_2O_7, 10 H_2O$) pur cristallisé : Prolabo
- Carbonate acide de sodium ($NaHCO_3$) RP : Prolabo
- Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) : eau oxygénée pure 110 volumes "Electro" Prolabo.
  (solutions titrées par manganimétrie).

- Mode opératoire :

Dans un erlenmeyer bouché émeri, dissoudre successivement dans 80 ml d'eau bidistillée :

- 0,48 mmole (soit 6 m M) de pyrophosphate de sodium
- 0,48 mmole (6 m M) de sulfate ferreux
- 0,24 mmole (3 m M) de substrat organique
- 0,24 mmole (3 m M) de carbonate mono-acide de sodium (**)
- une quantité de peroxyde d'hydrogène qui a varié suivant l'intensité de l'oxydation entre 0,48 mmole (6 m M) et 4,8 mmoles (60 m M).

(*) L'EDTA donne notamment dans ces conditions du glycocolle, lui-même attaqué par le réactif oxydant.
(**) Dans le cas d'acides dicarboxyliques les quantités de carbonate acide de sodium ont été évidemment doublées.

Les concentrations utilisées sont précisées dans le mode opératoire décrit à propos de chacun des acides étudiés.

Boucher l'erlenmeyer et porter au bain-marie à 37° C pendant un temps compris entre une et trois heures et qui est défini pour chacun des protocoles expérimentaux.

B) Voie physique

Comme nous le verrons, la résine DOWEX 2 utilisée pour la séparation des acides organiques en présence d'acides minéraux présente l'inconvénient de retenir fortement l'acide oxalique qui n'est élué qu'avec les anions inorganiques sulfates, pyrophosphates, etc... Pour détecter la formation éventuelle d'acide oxalique, il nous fallait donc une technique nous affranchissant de cette résine et par conséquent un milieu réactionnel ne contenant pas d'anions minéraux.

Nous avons déjà rappelé (§ 1.3.2.A) que le peroxyde d'hydrogène se dissocie homolytiquement par voie photochimique. C'est la méthode que nous avons utilisée

$$HO - OH \longrightarrow 2\ HO\cdot$$

- Mode opératoire

Nous avons utilisé un rayonnement ultraviolet centré sur 2 537 A° (Quartzlampen Gesellschaft M.R.H. Hanau). L'intensité lumineuse de la source a été déterminée par actinométrie chimique à l'oxalate d'uranyle (13). Elle est égale à $3{,}3.10^{14}$ hν /cm^3/sec.

Les solutions irradiées (100 ml) contenaient :

- 0,3 mmole (3 m M) d'acide organique sous forme de sel sodique
- 0,6 mmole (6 m M) ou 1,2 mmole (12 m M) de peroxyde d'hydrogène.

Elles ont été soumises au rayonnement ultraviolet pendant 3 heures.

2.1.3. METHODES ANALYTIQUES

A) Séparation des acides du milieu réactionnel

- Principe

Dans le cas de réactions effectuées par voie chimique à l'aide du réactif de FENTON modifié, nous nous trouvions en présence de cations minéraux (ions sodium, ferriques), d'anions minéraux (pyrophosphates et sulfates) à côté de composés organiques comprenant le substrat de départ et les produits formés par l'oxydation (dérivés acides ou non). Le problème était donc :

1) de pouvoir éliminer dans un premier temps les cations minéraux;

2) de fixer les dérivés acides, organiques et minéraux en éliminant par lavage les produits organiques ne présentant pas de groupement

carboxylique. Cette séparation a été résolue par l'emploi de deux types de résines échangeuses d'ions :

I – Une résine cationique la DOWEX 50
II – Une résine anionique la DOWEX 2.

Il est indispensable d'éliminer du milieu réactionnel les sulfates et les pyrophosphates qui, en raison de leur concentration, sont une gêne pour le dépôt et le développement des chromatogrammes. Dans le cas du mélange obtenu après photolyse du peroxyde d'hydrogène, seule la DOWEX 50 a été utilisée, la fixation des anions minéraux ne se posant pas.

- Produits utilisés

- DOWEX 50 X 8 : 50–100 mesh (150 à 300 μ), qualité analytique, forme hydrogène. Elle nous a été fournie par Paris-Labo. *

- DOWEX 2 X 8 : 50–100 mesh, forme chlorure, fournie par Paris-Labo.

- Acide formique (Prolabo) "pour usages scientifiques".

- Formiate de sodium (Prolabo) pur.

- Acide chlorhydrique R.P. (Prolabo).

- Hydroxyde de sodium : Soude caustique R.P. en pastilles pour analyses (Prolabo).

- Papier indicateur universel Prolabo pH 1 à 10.

- Mode opératoire

La séparation du milieu réactionnel des cations minéraux nous a conduit à l'emploi de la résine DOWEX 50.

Activation :
30 g. de DOWEX 50 sont lavés à l'eau distillée et laissés en contact à la température du laboratoire, pendant 15 heures, avec 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 1 p. 100. Après filtration sur un entonnoir à verre fritté N° 1, laver à l'eau distillée jusqu'à ce que les eaux de lavage atteignent un pH de 6. Activer pendant 24 heures par 200 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Après filtration, un nouveau lavage à l'eau distillée est pratiqué jusqu'à obtention d'un pH voisin de 6.

Placer la résine dans une colonne de verre (1 x 35 cm). Faire passer le mélange réactionnel à travers celle-ci, à une vitesse d'écoulement inférieure à 1 ml par mn.

Régénération :
La résine est lavée à l'eau distillée et laissée en contact pendant 24 heures, avec 200 ml d'acide chlorhydrique 2 N. Laver ensuite à l'eau distillée jusqu'à obtention d'un pH voisin de 6.

Eventuellement l'éluat obtenu est alors passé sur colonne de résine DOWEX 2 pour séparer les anions minéraux.

(*) Paris-Labo, 7 rue du Cardinal-Lemoine, Paris (5è)

Activation de la résine DOWEX 2 :

La quantité de résine, le diamètre des grains, la vitesse de passage sur la colonne et les dimensions de celle-ci sont les mêmes que pour la DOWEX 50.

L'activation de la résine lavée à l'eau distillée se fait directement sur la colonne; pour cela faire passer successivement et à 3 reprises : (118)

60 ml d'acide chlorhydrique N
300 ml d'eau distillée
60 ml d'hydroxyde de sodium 0,5 N
300 ml d'eau distillée.

Transférer la résine en cycle formiate par passage de 600 ml de formiate de sodium N suivi de 2 l. d'eau distillée.

La colonne reçoit l'effluent provenant de la colonne de DOWEX 50. Après avoir lavé par 600 ml d'eau distillée, réaliser l'élution des acides fixés par 80 ml d'acide formique 6 N (une quantité supérieure entraînant les sulfates et les pyrophosphates). Mais cette élution permet de récupérer les acides organiques à l'exclusion toutefois de certains d'entre eux, notamment les acides oxalique, maléique, dihydroxy-2,3-maléique, tartronique, susceptibles de se former au cours des réactions d'oxydation. Ceux-ci ne peuvent être déplacés qu'ultérieurement avec les acides minéraux et nous n'avons pas cherché systématiquement à les isoler du milieu réactionnel.

Le liquide d'élution (50 ml) est ensuite concentré sous vide à une température inférieure à 38° C, jusqu'à l'obtention d'un volume approximatif de 0,3 ml. Cette concentration sous pression réduite a été employée afin d'éviter au maximum les pertes des acides dont le point d'ébullition est bas (acides lactique, hydracrylique).

Régénération :

Après chaque passage d'un mélange réactionnel, laver la colonne par 600 ml d'eau distillée et régénérer par passages successifs de :

40 ml de formiate de sodium 3 N
600 ml d'eau distillée
300 ml d'acide formique 6 N
1 l.5 d'eau distillée qui ramène l'effluent au voisinage de la neutralité.

B) Identification

- Principe

Nous avons séparé les produits formés par chromatographie monodimensionnelle descendante sur papier à l'aide de 3 systèmes solvants. Ces opérations ont été menées en présence d'acides organiques témoins et l'identification des dérivés obtenus a été facilitée par l'emploi d'un révélateur polychromatique (ferrocyanure de potassium - sulfate de fer et d'ammonium)*

(*) Cette technique nous a permis d'identifier, nous semble-t-il, de façon certaine les composés formés par oxydation d'un acide organique. Au demeurant, en raison des quantités mises en jeu, il n'était pas possible d'envisager l'emploi d'autres techniques physico-chimiques.

- Produits utilisés : (*)

  - Papier Whatman N° 1
  - Ethanol : Alcool éthylique absolu pur
  - Hydroxyde d'ammonium : Ammoniaque R.P. d = 0,9 (25° B^e)
  - Butanol normal : Alcool butylique normal pur
  - Ether éthylique : Ether à 66° pur
  - Acide acétique RP
  - Ferrocyanure de potassium R.P.
  - Sulfate ferrique et d'ammonium $(SO_4)_3Fe_2$, $SO_4(NH_4)_2$, 24 H_2O : Alun de Fer et d'ammonium R.P.
  - Chlorhydrate de phénylhydrazine R.P.
  - Ferricyanure de potassium R.P.

- Solvants

Nous avons utilisé trois systèmes solvants :

SYSTEME I (21)

Ethanol absolu - Hydroxyde d'ammonium - Eau (80 : 5 : 15 en vol.)

Ce solvant permet de séparer très facilement les monoacides monohydroxylés des diacides qui ont un Rf assez bas.

Temps de migration : 12 heures avec écoulement continu.

SYSTEME II (120)

Butanol normal - Acide formique (7 : 3 en vol.).

Ce mélange est saturé d'eau distillée jusqu'à l'apparition d'un léger trouble. Laisser décanter pendant au moins 24 heures et prélever la phase supérieure.

Temps de migration : 6 heures environ.

SYSTEME III (40)

Ether éthylique - Acide acétique - Eau (13 : 3 : 1 en vol.).

Temps de migration : 4 heures environ.

Remarque : L'éluat concentré sous vide est déposé sur des bandes de papier Wathman N° 1 (43 x 12 cm) à 12 cm du bord supérieur de la feuille; les dépots (éluats et acides témoins) sont espacés de 2 cm.

L'équilibre qu'il importe de réaliser entre le solvant et l'atmosphère de la cuve à chromatographie est obtenu en 1 heure environ. Avec les solvants utilisés, très volatils, il n'est pas nécessaire de prolonger ce laps de temps.

- Révélation des chromatogrammes

La révélation est effectuée par le réactif ferrocyanure de potassium-sulfate de fer et d'ammonium (19). Ce réactif se compose de 3 solutions :

- Solution a) :
  Solution aqueuse de ferrocyanure de potassium à 10 %
- Solution b) :
  Solution fraîchement préparée à 0,5 % dans l'éthanol à 70° de sulfate ferrique et d'ammonium

- Solution c) :
Solution aqueuse normale d'hydroxyde d'ammonium.

Les chromatogrammes sont maintenus à la température du laboratoire, pendant 15 heures pour éliminer les composants volatils des solvants; pulvériser successivement la solution a) et 20 minutes après la solution b). Dans les 5 minutes apparaissent les taches colorées révélatrices des acides organiques. Noter les positions des spots et leurs couleurs (Tableau III, A).

Placer pendant 5 minutes le chromatogramme à l'étuve à 100° C.Pulvériser enfin la solution ammoniacale (solution c)). Sécher à l'air. Noter à nouveau la coloration des spots qui restent visibles pendant plusieurs jours (Tableau III, B).

Remarques :
Le mode opératoire suivi présente sur une révélation par les indicateurs de pH, habituellement employés, l'avantage de donner des colorations relativement spécifiques avec chacun des acides; si la sensibilité est légèrement inférieure, elle permet cependant de déceler 60 μ g d'acide organique.
Certains acides organiques ne sont pas révélés par ce réactif : nous n'avons notamment obtenu aucune coloration avec l'acide crotonique, mais cet acide n'est pas révélé non plus par les indicateurs de pH.

Notre technique chromatographique ne permet pas, également, de séparer tous les acides organiques : en particulier les acides volatils (acide formique, acétique, propionique, butyrique) et les acides cétoniques; ces derniers donnant des traînées diffuses avec les solvants employés.

Nous ne mentionnons dans nos résultats que les acides identifiés d'après des spots nets aux contours bien délimités.

- Caractérisation de l'acide glyoxylique

L'acide glyoxylique qui se révélait très mal avec le réactif au ferrocyanure a été décelé par une réaction spécifique habituellement pratiquée en tubes (66).

Pulvériser tout d'abord une solution aqueuse fraîchement préparée de chlorhydrate de phénylhydrazine à 1 p. 100. Maintenir à l'étuve à 80° pendant 3 mn., pulvériser de l'acide chlorhydrique pur (d = 1,19) puis une solution aqueuse de ferricyanure de potassium à 5 p. 100 : l'acide glyoxylique se révèle en violet rouge.

La sensibilité de la réaction est de l'ordre de 10 μ g.

- Evaluation des Rf.
Les Rf de chaque acide ont été calculés pour chacun des systèmes solvants.
La migration en solvant alcalin (système I) se faisant avec écoulement continu, la position des spots de chacun des acides a été calculée par rapport au centre du spot de l'acide lactique nous donnant ainsi un R_L qui peut être défini par le rapport suivant :

$$R_L = \frac{\text{Rf acide}}{\text{Rf lactique}}$$

Les valeurs R_L et Rf que nous avons obtenues, sont portées dans le tableau III. Il est à remarquer que certains acides (hydroxy-2-butyrique,hydroxy-3-butyrique, hydracrylique) ont donné dans les différents solvants deux spots auxquels correspondent respectivement deux valeurs Rf, phénomène présenté également par l'acide glycolique, mais dans un seul système solvant(I).

TABLEAU III

Acides	Révélation		Valeurs des Rf		
	A	B	Système I R_Lx100	Système II Rfx100	Système III Rf x 100
Ac. Dihydroxy-2,3-butyrique (cis)	11	12	90	40	47
Ac. Fumarique	18	17	40	76	70
Ac. Glycérique	11	12	70	25	34
Ac. Glycolique	11	12	72	46	53
	0	18	95		
Ac. Glyoxylique	10	**	0-55*	56	16
Ac. Hydroxy-2-butyrique	11	12	115	76	76
	19	19	131	89	84
Ac. Hydroxy-3-butyrique	19	19	107	69	73
	19	19	127	82	83
Ac. Hydracrylique	16	19	88	54	62
	16	19	108	79	79
Ac. Lactique	11	12	100	64	68
Ac. Maléique	16	17	35	59	20-68 *
Ac. Malique	12	13	30	36	44
Ac. Malonique	14	14	26	58	62
Ac. Mésotartrique	11	12	7	8	13
Ac. Oxalique	14	14	0	0 -50*	0-55*
Ac. Succinique	16	17	39	64	67
Ac. Tartrique	11	12	17	16	20
Ac. Tartronique	14	14	19	32	26

* Traînée

** Révélation spécifique décrite dans le texte

Révélation A - coloration des spots avant passage à l'étuve.

Révélation B - coloration des spots après pulvérisation de la solution d'hydroxyde d'ammonium.

Les colorations observées ont été codifiées suivant les noms et nombres de référence donnés dans le tableau du Colour Index (26) :

violet-rouge	:	10
Violet	:	11
violet-bleu	:	12
bleu-rougeâtre	:	13
bleu	:	14
vert-bleu	:	16
vert	:	17
vert-jaune	:	18
olive	:	19
blanc	:	0

2.2. - RESULTATS

2.2.1. - VOIE CHIMIQUE

Dans tous les cas, il a été employé pour 3 m M de substrat organique sous forme de sel de sodium, 6 m M de pyrophosphate ferreux et nous préciserons simplement, dans le Tableau IV, pour chacun des acides, le temps de contact et la quantité de peroxyde d'hydrogène mise en jeu.

- Acide acétique

L'acide acétique conduit à l'acide glycolique

$$CH_3 - COOH \longrightarrow CH_2OH - COOH$$

- Acide glycolique

L'acide glycolique donne l'acide glyoxylique

$$CH_2OH - COOH \longrightarrow \underset{\underset{O}{\|}}{CH} - COOH$$

- Acide propionique

L'acide propinnique permet d'obtenir les acides lactique, hydracrylique et malonique.

$$CH_3 - CH_2 - COOH \rightleftarrows \begin{cases} CH_3 - CHOH - COOH \\ CH_2OH - CH_2 - COOH \\ COOH - CH_2 - COOH \end{cases}$$

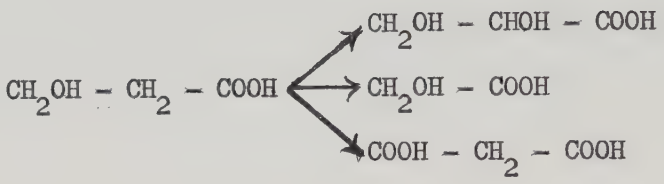
- Acide lactique

L'acide lactique aboutit aux acides glycérique, glycolique

$$CH_3 - CHOH - COOH \rightleftarrows \begin{cases} CH_2OH - CHOH - COOH \\ CH_2OH - COOH \end{cases}$$

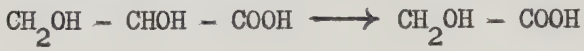
- Acide hydracrylique

L'acide hydracrylique permet d'identifier les acides glycérique, glycolique et malonique



- Acide glycérique

L'acide glycérique conduit à l'acide glycolique



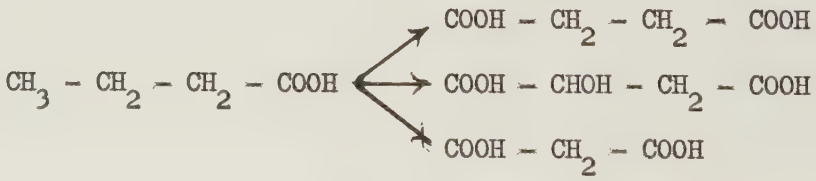
- Acide malonique

Nous n'avons décelé sur les chromatogrammes que le spot d'acide malonique, substrat de départ, malgré l'emploi d'un système oxydant énergique.

- Acide butyrique

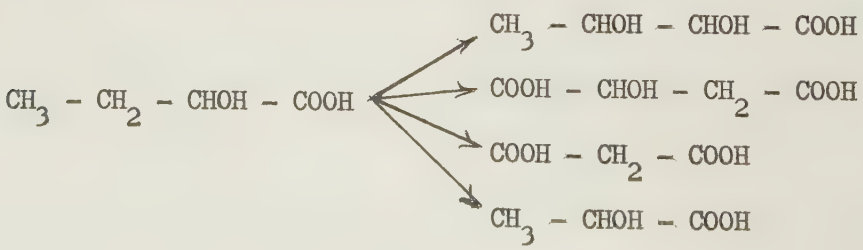
Avec un système oxydant faible l'acide butyrique donne de l'acide hydroxy-3-butyrique

Avec un système fort les acides succinique, malique, malonique ont été révélés.



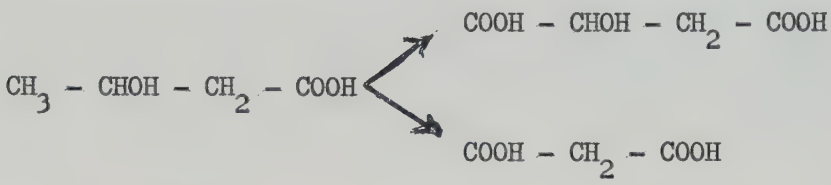
- Acide Hydroxy-2-butyrique

L'acide hydroxy-2-butyrique permet d'obtenir les acides dihydroxy-2,3-butyrique, malique, malonique, lactique



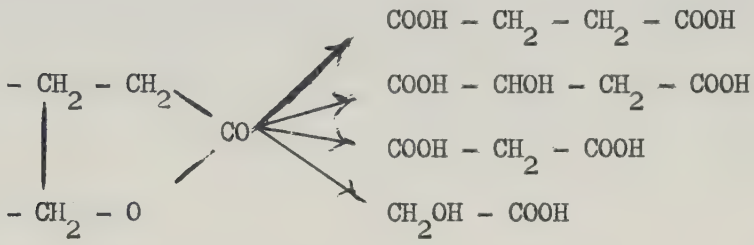
- Acide hydroxy-3-butyrique

L'acide hydroxy-3-butyrique aboutit aux acides malique et malonique



- γ Butyrolactone

Le groupement carboxyle étant bloqué par lactonisation,nous n'avons pas ajouté au milieu de carbonate acide de sodium. Dans ces conditions,nous avons décelé les acides succinique, malique, malonique, glycolique.



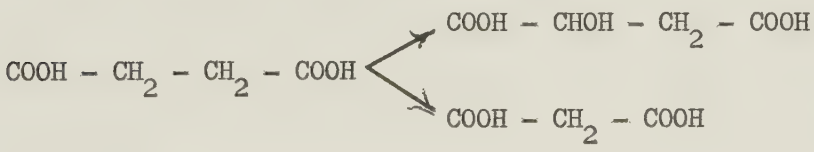
- Acide dihydroxy-2,3-butyrique

L'acide dihydroxy-2,3-butyrique conduit à l'acide glyoxylique

$$CH_3 - CHOH - CHOH - COOH \longrightarrow CHO - COOH$$

- Acide succinique

L'acide succinique donne les acides malique et malonique



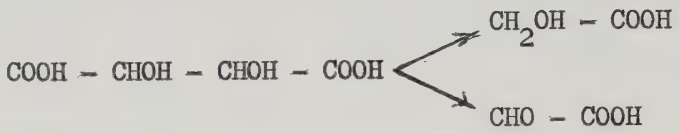
- Acide malique

L'acide malique permet d'obtenir l'acide malonique

$$COOH - CH_2 - CHOH - COOH \longrightarrow COOH - CH_2 - COOH$$

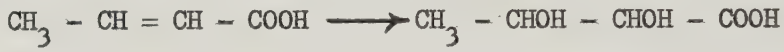
- Acide tartrique

L'acide tartrique a été, au cours de notre expérimentation, le substrat le plus sensible aux réactifs oxydants, ce qui nous a amené à réduire considérablement la quantité de peroxyde d'hydrogène : les acides glycolique e t glyoxylique ont été identifiés seulement après action de 6 m M de peroxyde d'hydrogène :



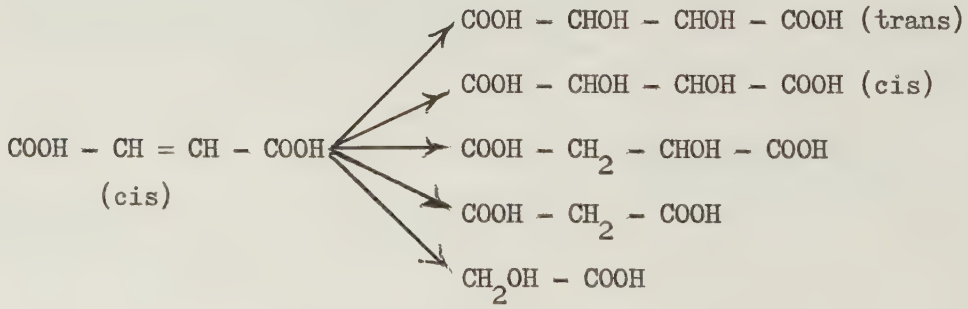
- Acide crotonique

L'acide crotonique aboutit à l'acide dihydroxy-2,3-butyrique



- Acide maléique

L'acide maléique conduit aux acides tartrique, mésotartrique, malique, malonique, glycolique.



- Acide fumarique

Avec l'acide fumarique nous avons obtenu les mêmes produits d'oxydation.

2.2.2. - VOIE PHYSIQUE

Cette méthode a été employée dans le but d'identifier dans les produits d'oxydation des acides organiques, l'acide oxalique qui, nous l'avons vu,n'a pu être isolé dans les conditions précédentes. Trois acides : les acides glycolique, glycérique, malonique ont été soumis à une irradiation ultra-violette. Cette technique nous paraissait, a priori, intéressante dans le cas de l'acide malonique pour lequel aucun produit de dégradation n'avait été décelé.

La quantité d'acide irradiée est toujours de 3 m M et l'irradiation est poursuivie pendant 3 heures.

- Acide glycolique

L'acide glycolique conduit ainsi aux acides glyoxylique et oxalique

- Acide glycérique

L'acide glycérique donne les acides glycolique et oxalique

- Acide malonique

L'acide malonique s'est dégradé en acide oxalique

Il nous a été impossible de déceler la présence d'acide tartronique, la formation d'acide oxalique se traduisant sur les chromatogrammes par une traînée.

Nos résultats ont été résumés dans le Tableau IV.

...

TABLEAU IV

Substrat : 3 m M	$P_2O_7Na_2Fe$ m M	H_2O_2 m M	Temps h.	Produits formés
Ac. Acétique	6	12	1	Ac. Glycolique
Ac. Butyrique	6	12	1	Ac. Hydroxy-3-butyrique
	6	60	3	Ac. Malique Ac. Malonique Ac. Succinique
γ Butyrolactone	6	60	3	Ac. Glycolique Ac. Malique Ac. Malonique Ac. Succinique
Ac. Crotonique	6	12	1	Ac. Dihydroxy-2,3 butyrique
Ac. Dihydroxy-2,3-butyrique	6	12	1	Ac. Glyoxylique
Ac. Fumarique	6	12	1	Ac. Tartrique Ac. Mésotartrique Ac. Malique Ac. Malonique Ac. Glycolique
Ac. Glycolique	6	12	1	Ac. Glyoxylique
	0	6 + UV	3	Ac. Glyoxylique Ac. Oxalique
Ac. Glycérique	6	12	1	Ac. Glycolique
	6	60	3	
	0	12 + UV	3	Ac. Glycolique Ac. Oxalique

TABLEAU IV - suite -

Substrat : 3 m M	$P_2O_7Na_2Fe$	H_2O_2	Temps	Produits formés
	m M	m M	h.	
Ac. Hydracrylique	6	60	3	Ac. Malonique Ac. Glycérique Ac. Glycolique
Ac. Hydroxy-2-butyrique	6	12	1	Ac. Dihydroxy-2,3-butyrique Ac. Lactique
	6	60	3	Ac. Malique Ac. Malonique
Ac. Hydroxy-3-butyrique	6	60	3	Ac. Malique Ac. Malonique
Ac. Lactique	6	60	3	Ac. Glycérique Ac. Glycolique
Ac. Maléique	6	12	1	Ac. Tartrique Ac. Mésotartrique Ac. Malique Ac. Malonique Ac. Glycolique
Ac. Malique	6	60	3	Ac. Malonique
Ac. Malonique	6	12	1	0
	6	60	3	
	0	12 + UV	3	Ac. Oxalique
Ac. Propionique	6	60	3	Ac. Hydracrylique Ac. Lactique Ac. Malonique
Ac. Succinique	6	60	3	Ac. Malique Ac. Malonique
Ac. Tartrique	6	12	1	(Substrat détruit)
	6	6	1	Ac. Glycolique Ac. Glyoxylique

3. _ DISCUSSION

3.1. - ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES SATURES

3.1.1. - ACTION SUR LES ACIDES EN C_2

Nous avons confirmé la transformation de l'acide glycolique en acide glyoxylique (35, 56, 69, 166) et par photolyse du peroxyde d'hydrogène, nous avons pu également préciser la formation d'acide oxalique.

En partant de l'acide acétique, nous avons observé la formation d'acide glycolique, contrairement aux résultats de HOPKINS (82) qui n'avait pu retrouver cet intermédiaire. D'autre part, la formation d'acide glycolique s'oppose à l'hypothèse de WATERS (156) qui, ayant constaté que l'acide acétique présentait une certaine stabilité vis-à-vis du réactif de FENTON, suppose que le radical hydroxyle agissait sur l'acide acétique en le transformant en un radical acétoxyle $CH_3COO.$, stabilisé par résonnance, et de ce fait moins actif que le radical hydroxyle. La formation d'acide glycolique peut facilement être expliquée par l'apparition d'un intermédiaire radicalique $\cdot CH_2 - COOH$:

$$CH_3 - COOH + \cdot OH \longrightarrow \cdot CH_2 - COOH + HOH$$

apte à réagir avec un radical libre hydroxyle :

$$\cdot CH_2 - COOH + \cdot OH \longrightarrow CH_2OH - COOH$$

Nous n'avons pas étudié la dégradation de l'acide oxalique qui, d'après les données de la littérature se révèle très stable vis-à-vis du réactif de FENTON, en milieu neutre (7, 154). Cette stabilité a été attribuée à la formation d'un complexe oxalo-ferrique (154). Par contre à un pH inférieur à 4,5, l'acide oxalique est attaqué avec formation d'anhydride carbonique(138).

3.1.2. - ACTION SUR LES ACIDES EN C_3

A) Sur les monoacides

Le radical libre hydroxyle attaque les liaisons hydrocarbonées situées en α ou β du groupement carboxylique de l'acide propionique pour conduire

aux acides lactique et hydracrylique. Ces derniers sont à leur tour hydroxylés en acide glycérique qui est oxydé et décarboxylé en acide glycolique.

Le passage de l'acide glycérique à l'acide glycolique doit s'opérer par l'intermédiaire de l'acide hydroxypyruvique qui a été isolé par FENTON (56), mais que nous n'avons pas recherché car il donne, comme les autres acides cétoniques, des traînées diffuses sur les chromatogrammes.

Cependant les fonctions alcooliques des acides hydracrylique et lactique peuvent également être attaquées et conduire, comme nous l'avons vu, à l'acide malonique pour le premier et à l'acide pyruvique pour le second (56, 102).

Quant à l'acide lactique, il doit pouvoir se décarboxyler soit après hydroxylation en acide glycérique, soit après oxydation en acide pyruvique(56, 102) pour donner, dans ce dernier cas, l'acétaldéhyde (126). En revanche, l'acide hydracrylique se dégrade surtout par l'intermédiaire de l'acide glycérique; en effet, comme nous le verrons, l'acide malonique qui est également formé au cours de la réaction se révèle particulièrement stable.

B) Sur les diacides

En partant de l'acide malonique nous n'avons pu, en faisant réagir le réactif de FENTON, retrouver de produits d'oxydation, tels que les acides glycolique, glyoxylique (l'acide tartronique étant retenu par la colonne de résine DOWEX 2).

En effet nous pouvions avoir :

- soit une décarboxylation directe :

$$HOOC - CH_2 - COOH \longrightarrow CH_3 - COOH$$

ac.malonique — ac.acétique

et dans ce cas nous aurions dû déceler la présence des acides glycolique et glyoxylique comme nous l'avons vu précédemment.

- soit l'hydroxylation du groupement méthylénique conduisant à l'acide tartronique, suivant les réactions :

$$HOOC - CH_2 - COOH + \cdot OH \longrightarrow HOOC - \dot{C}H - COOH + HOH$$

$$HOOC - \dot{C}H - COOH + \cdot OH \longrightarrow HOOC - CHOH - COOH$$

Deux mécanismes pouvaient être envisagés en partant de l'acide tartronique :

a) Une décarboxylation directe :

ac. tartronique $\longrightarrow$ ac. glycolique

b) Une oxydation de la fonction alcool qui conduirait à l'acide mésoxalique qui, par décarboxylation, donnerait l'acide glyoxylique

$$HOOC - CO - COOH \longrightarrow HOOC - CHO + CO_2$$

Faut-il en conclure, comme MERZ et WATERS (102), que l'acide malonique n'est pas attaqué par le radical hydroxyle ? Si l'on en juge d'après les travaux de BATTIE et SMEDLEY-MACLEAN (4), l'acide malonique offre une stabilité remarquable vis-à-vis du radical libre hydroxyle. Ces auteurs ont, en effet, étudié la labilité relative de différents acides lorsqu'ils sont mis au contact d'un système peroxyde d'hydrogène-sulfate de cuivre-sulfate ferreux; dans le tableau suivant nous avons porté leurs résultats exprimés en pourcentage d'acides transformés en anhydride carbonique en un temps donné.

Acides	Temps	Pourcentage d'acides dégradés
Acétique	1 heure	33 %
Lactique	"	43 %
Malique	"	58,8 %
Malonique	"	1,8 %
Pyruvique	"	60 %
Succinique	"	41,2 %
Tartrique	30 mn	100 %

Très peu d'acide malonique est dégradé et nous sommes donc amenés à supposer que les faibles quantités de produits de dégradation formées (acides tartronique, glycolique, glyoxylique, etc...) sont préférentiellement oxydées et transformées soit en acide oxalique stable (retrouvé par photolyse du peroxyde d'hydrogène) soit en anhydride carbonique.

3.1.3. - ACTION SUR LES ACIDES EN C_4

A) Sur les monoacides

L'hydroxylation de l'acide butyrique nous a donné d'une part l ' acide hydroxy-3-butyrique, d'autre part l'acide succinique. Ce dernier acide, que nous avons également obtenu par oxydation de la γ butyrolactone, forme lactonisée de l'acide hydroxy-4-butyrique, permet de dire que le radical hydroxyle attaque également la position 4 de l'acide butyrique.

Il est intéressant de noter qu'il n'a pas été obtenu d'acide hydroxy-2 butyrique, alors que l'acide propionique donne à la fois les acides lactique et hydracrylique.

Des études faites sur la substitution homolytique des atomes d'hydrogène des acides organiques par l'atome libre de chlore ont permis à BRUYLANTS et coll. (16) d'établir quelle est l'orientation de l'attaque. Les pourcen-

tages de chlore fixés sur les différents atomes de carbone sont les suivants:

- Pour l'acide propionique :

% 65 35

C – C – COOH

- Pour l'acide butyrique :

% 31 64 5

C – C – C – COOH

En admettant une orientation identique pour le radical libre hydroxyle, il est normal que nous n'ayons pas relevé la présence d'acide hydroxy-2-butyrique et, en revanche, identifié l'acide lactique. En effet, si 5 % seulement des radicaux hydroxyles se fixent en α sur l'acide butyrique, l'acide formé est à l'état de traces et la sensibilité du révélateur ne nous permet pas d'en détecter la présence.

Cette résistance à l'oxydation de la position en α du groupement carboxyle s'est encore manifestée lors de l'étude de l'acide hydroxy-3-butyrique qui ne nous a point donné d'acide dihydroxy-2,3-butyrique alors que celui-ci a été obtenu à partir de l'acide hydroxy-2-butyrique. Néanmoins, ces deux acides monohydroxylés ont été attaqués au niveau du carbone γ pour donner l'acide malique.

L'acide dihydroxy-2,3-cis butyrique conduit, par action du réactif de FENTON, à l'acide glyoxylique. L'absence de témoins et notamment d'acide dihydroxy-2,3-butyrique trans, ne nous a pas permis d'identifier d'autres spots correspondants à d'autres produits d'oxydation, rendant ainsi impossible l'interprétation de la formation d'acide glyoxylique.

B) Sur les diacides

L'acide malique est seul obtenu à partir de l'acide succinique ce qui s'explique par la symétrie moléculaire de ce dernier.

Il aurait pu être obtenu, à partir de l'acide malique, de l'acide tartrique mais son oxydation en acide oxalacétique (56) semble le phénomène prépondérant mais en raison de son instabilité nous n'avons retrouvé que son produit de décarboxylation : l'acide malonique, en accord avec les résultats de SUBRAMANIAM, STENT et WALKER (142).

L'action du réactif de FENTON sur l'acide tartrique a été étudiée (54,77 113) et a été à l'origine même de sa découverte.

Etant donnée la très grande facilité avec laquelle on peut oxyder cet acide, nous avons diminué considérablement la quantité de peroxyde d'hydrogène pour retrouver des traces de substrat, confirmant ainsi les travaux de BATTIE (4). Nous n'avons pas retrouvé l'acide dihydroxymaléique étant donné, d'une part sa rétention sur la colonne de résine DOWEX 2, et, d'autre part, son oxydation probable (nos conditions expérimentales étant différentes de celles de FENTON) en acide dicétosuccinique.

ac.dihydroxymaléique ac.dicétosuccinique

Par contre nous avons isolé les acides glycolique et glyoxylique. Ce dernier produit doit résulter de la décarboxylation de l'acide dicétosuccinique comme il l'a été montré par WIELAND et FRANKE (167).

Ainsi, en faisant agir le radical libre hydroxyle sur les acides organiques saturés, nous obtenons des dérivés d'oxydation dont certains n 'ont pas été isolés avec les agents oxydants classiques. (permanganate de potassium, acide chromique, acide periodique, etc...) (§ 1.2). Comme nous pouvons le constater l'action est moins brutale, cependant toutes les chaînes hydrocarbonées semblent être attaquées.

ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE

SUR LES ACIDES INSATURES

3.2.1. – ACTION SUR L'ACIDE CROTONIQUE TRANS

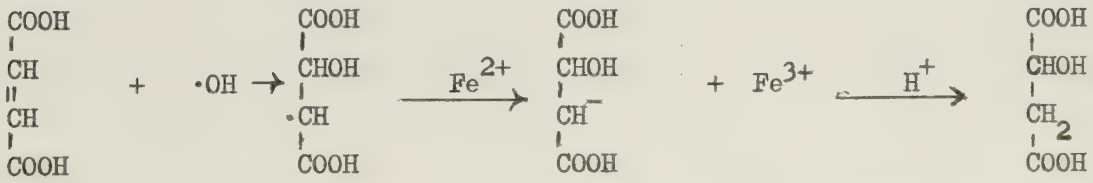
L'action du réactif de FENTON sur l'acide crotonique s'est manifestée par la formation d'acide dihydroxy-2,3-butyrique.

Nous n'avons pas observé, comme avec les acides maléique et fumarique, un phénomène d'hydratation de la double liaison.

3.2.2. – ACTION SUR LES ACIDES FUMARIQUE ET MALEIQUE

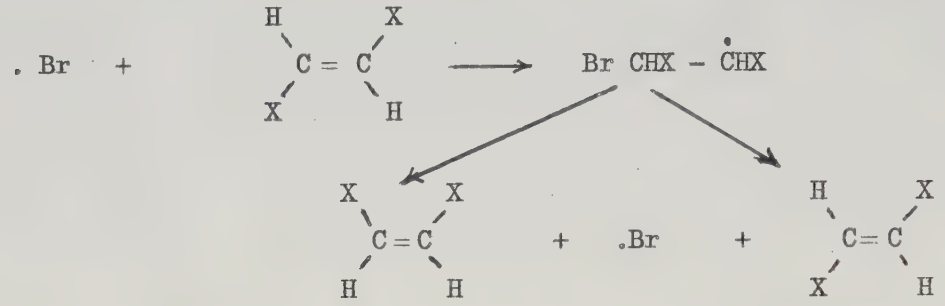
Par action du réactif de FENTON sur les acides fumarique et maléique , nous avons obtenu dans les deux cas, la formation des acides malique, tartrique, mésotartrique. Nous avons pu également constater l'isomérisation de l'acide maléique en acide fumarique. Ces résultats sont à l'opposé de ceux de MERZ et WATERS (102) qui n'ont pas aperçu, sous l'effet du réactif de FENTON, de modifications de ces deux acides éthyléniques; comme pour l'acide acétique, ils expliquent ce phénomène par la formation de radicaux mésomères :
HOOC – CH = CH – COO· .

Dans des conditions expérimentales différentes, le phénomène d'hydratation a été observé par de nombreux auteurs (50, 130) néanmoins, il est possible de l'interpréter par un mécanisme de type radicalique : sous l'influence d'un radical libre hydroxyle le découplement de la double liaison est réalisable, créant ainsi un radical libre organique apte à réagir par transfert l'électrons avec un ion ferreux pour donner un carbanion. Celui-ci doit pouvoir réagir spontanément avec un ion hydrogène du milieu pour conduire à une molécule d'acide malique.

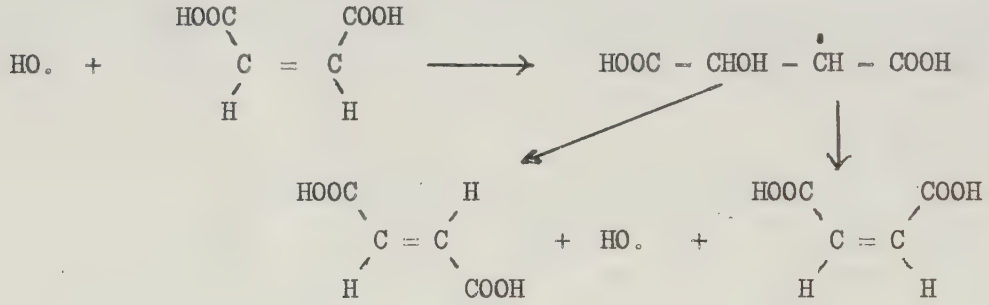


Au cours de notre étude nous avons pu constater le passage de l'acide maléique à l'acide fumarique. Ce phénomène, également mentionné dans la

littérature dans d'autres conditions expérimentales il est vrai (35), peut-il être attribué au radical libre hydroxyle ? WALLING (153), au cours d'une étude sur l'isomérisation par l'atome libre de brome, admet pour celle-ci un processus radicalique en chaîne survenant par addition réversible d'atome de brome selon le schéma :



La même hypothèse peut être émise en remplaçant l'atome libre de brome par le radical libre hydroxyle et l'isomérisation de l'acide maléique en acide fumarique peut être représentée par le schéma suivant :



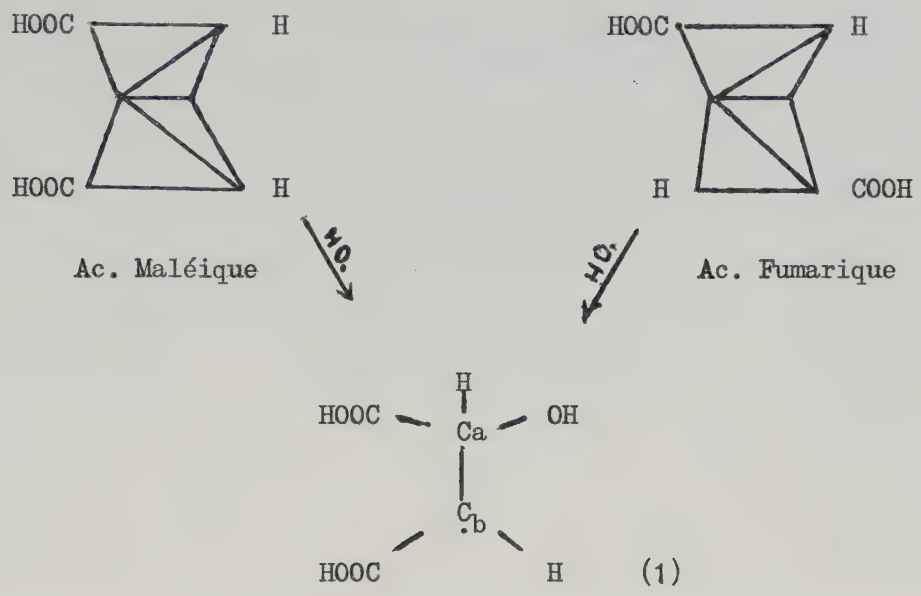
Nous avons vu, au cours de nos généralités, que chaque oxydant possède, en général, une stéréospécificité d'action, c'est ainsi que le permanganate alcalin transforme l'acide maléique en acide mésotartrique (hydroxylation cis) alors que les peracides organiques provoquent une addition trans.

Deux cas sont à envisager avec le réactif de FENTON :

A - L'attaque est stéréospécifique mais l'isomérisation précédant le phénomène perturbe les résultats. En fait, cette hypothèse n'est pas valable car, en partant de l'acide fumarique, il ne se forme pas d'acide maléique et par contre il apparaît, à la fois, les dérivés cis et trans hydroxy.

B - L'attaque n'est pas stéréospécifique et dans ce cas il y a des chances que nous ayons 50% d'acide tartrique racémique pour 50% d'acide mésotartrique. Notre étude qualitative ne nous permet pas de conclure, seul le travail quantitatif entrepris au laboratoire nous permettra de résoudre ce problème. Cependant, l'hypothèse de la non-stéréospécificité du radical libre hydroxyle a déjà été émise par WATERS (156); selon cet auteur, le groupement hydroxyle doit s'ajouter séparément sur la double liaison pour donner le même radical libre organique (1) :

. . . . . .

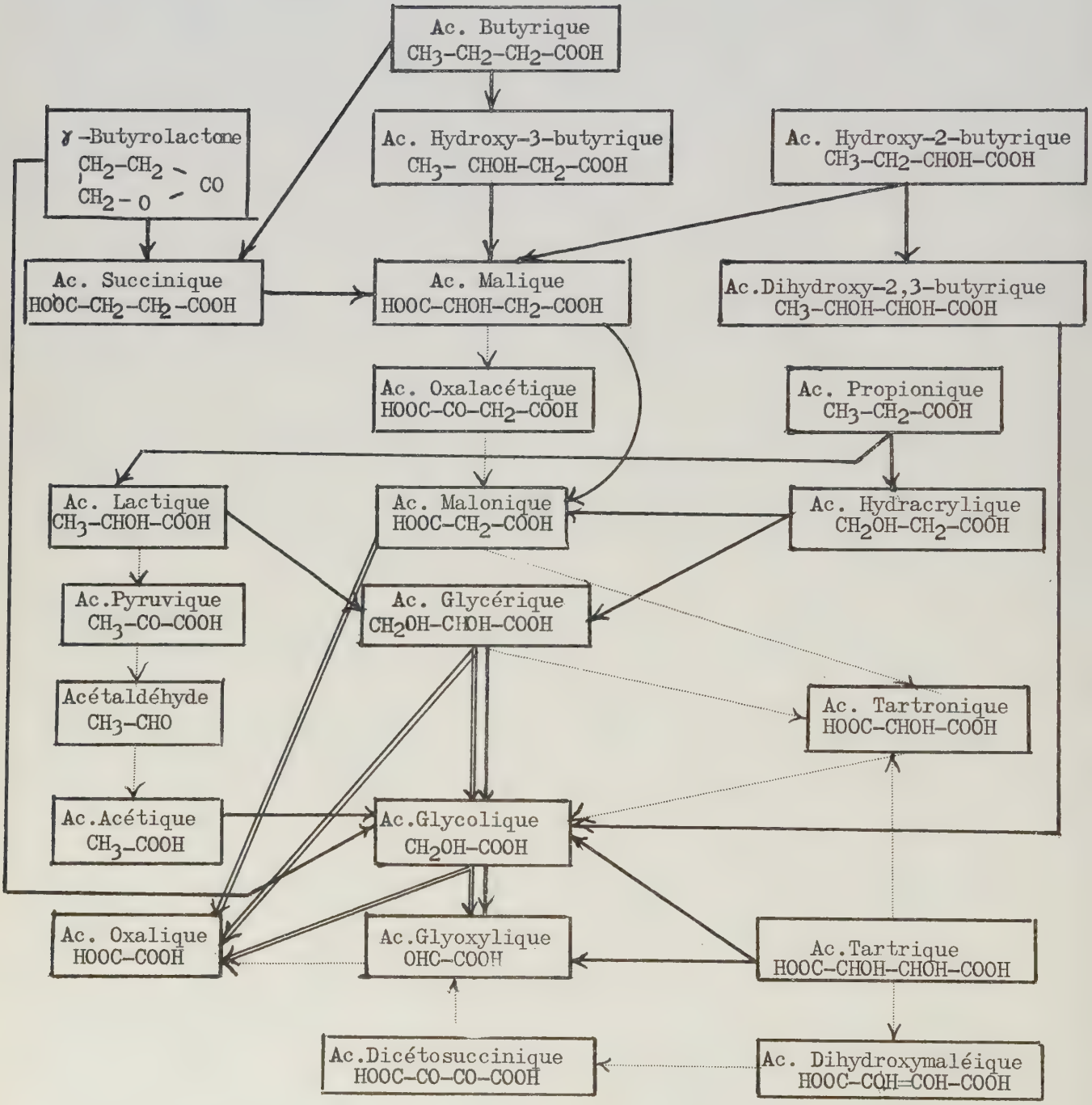


Dans (1) la rotation libre autour de la liaison Ca, Cb devrait être possible et les trois groupements arrangés autour de Cb devraient prendre une configuration plane donnant ainsi au 2e radical libre des chances identiques d' accès pour l'un ou l'autre côté. Ainsi un mélange exactement similaire de mésotartrate et de racémate devrait être produit à partir des acides maléique et fumarique.

Nous avons schématisé la dégradation des acides organiques étudiés par le tableau IV pour les acides saturés et par le tableau V pour les acides insaturés.

. . . . . .

- TABLEAU IV -

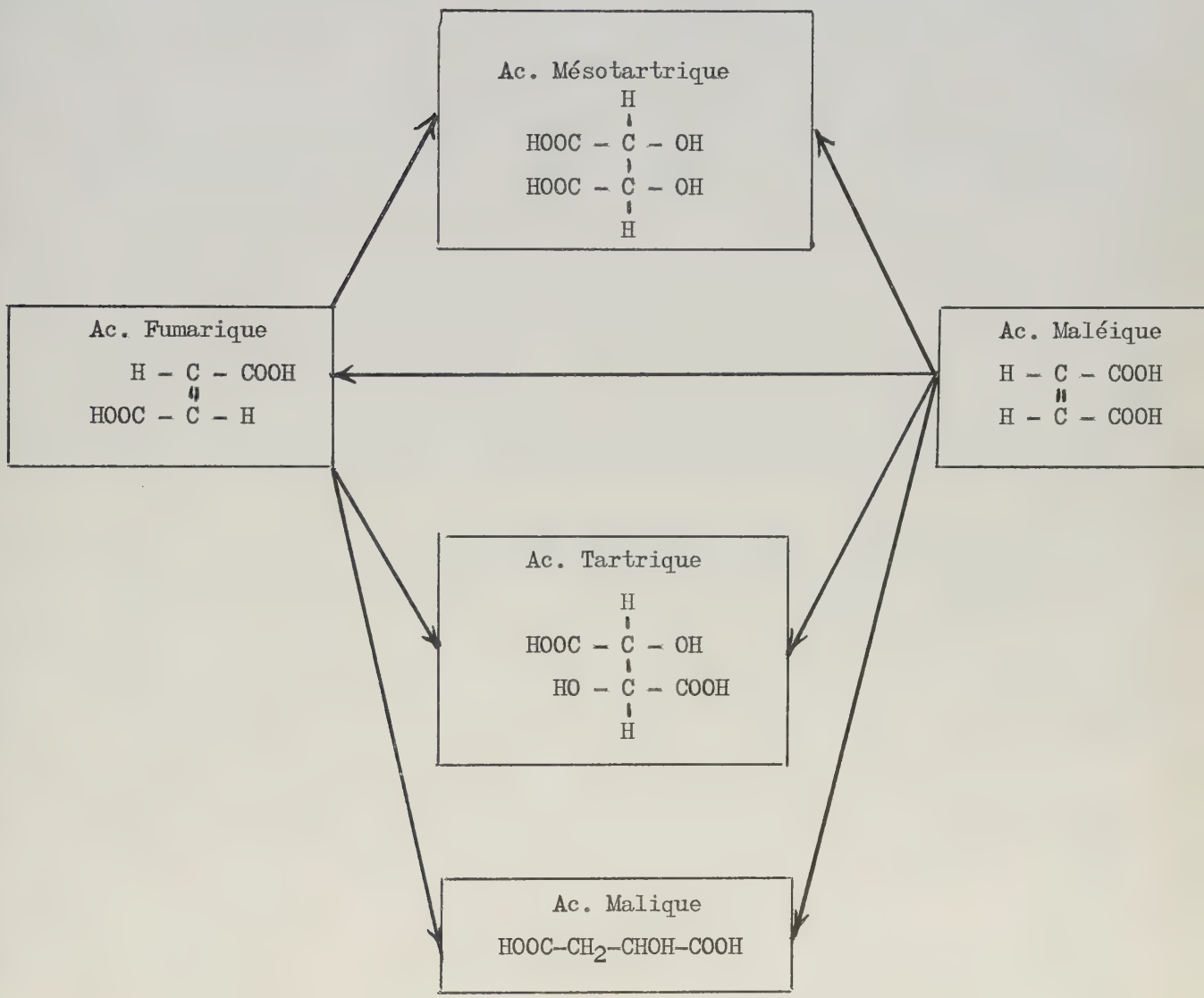


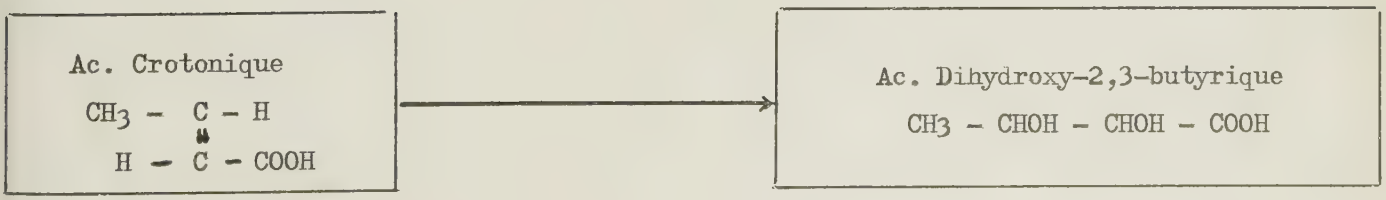
⟶ : Formation de produits identifiés

⇢ : Passage probable par des intermédiaires non identifiés

⟹ : Produits obtenus par photolyse du peroxyde d'hydrogène

- TABLEAU V -


Ac. Mésotartrique
H
HOOC – C – OH
HOOC – C – OH
H
Ac. Fumarique
H – C – COOH
HOOC – C – H
Ac. Maléique
H – C – COOH
H – C – COOH
Ac. Tartrique
H
HOOC – C – OH
HO – C – COOH
H
Ac. Malique
HOOC–CH2–CHOH–COOH


Ac. Crotonique
CH3 – C – H
H – C – COOH
Ac. Dihydroxy-2,3-butyrique
CH3 – CHOH – CHOH – COOH

CONCLUSIONS

- Nous avons étudié l'action du radical libre hydroxyle engendré par voie chimique à l'aide d'un réactif de FENTON modifié, ou par photolyse du peroxyde d'hydrogène, sur divers acides organiques de la série aliphatique, présentant une condensation en carbone de C_2 à C_5.

- Dans les conditions expérimentales décrites, à 37° C. et à un pH voisin de la neutralité, les acides saturés sont hydroxylés sur des positions variées en des acides alcools, eux-mêmes oxydés à leur tour avec scission de la chaîne hydrocarbonée.

Les dérivés insaturés sont hydratés ou hydroxylés en glycols; dans ce dernier cas l'attaque radicalique ne paraît pas stéréospécifique.

- Pour des raisons techniques, l'attaque radicalique a été effectuée sur quelques substrats par photolyse ultraviolette du peroxyde d'hydrogène ; il semble qu'elle conduise dans tous les cas à des résultats identiques.

- L'activité du réactif de FENTON, exalté par chélation du fer par le pyrophosphate, a été comparée à l'action oxydante des réactifs classiques, persels et peracides.

Bien que cette étude n'ait été envisagée que sous l'angle qualitatif, le réactif de FENTON est, dans nos conditions expérimentales, un oxydant énergique des acides organiques saturés ou non.

Le Président de la Thèse :

Professeur DREVON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 21 mai 1962

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

Vu, le Doyen :

H. HERMANN

BIBLIOGRAPHIE

1. - ACHESON (R.M.), HAZELWOOD (C.M.) - The free radical nature of aromatic hydroxylation effected by oxygen, ascorbic acid and ferrous ions. - Biochim. biophys. Acta, 1960, 42, 49.

2. - BADER (A.R.) - The osmium tetroxide oxidation of some long-chain unsaturated fatty acids. - J. am. chem. Soc., 1948, 70, 3938.

3. - BARB (W.G.), BAXENDALE (J.H.), GEORGE (P.), HARGRAVE (K.R.) - Reactions of ferrous and ferric ions with hydrogen peroxide. - Nature, 1949 163, 692.

4 - BATTIE (M.A.), SMEDLEY-MACLEAN (I.) - Catalytic action of cupric salts in promoting the oxidation of fatty acids by hydrogen peroxide. -Biochem. J., 1929, 23, 593.

5 - BEILSTEIN (F.), WIEGAND (E.) - Uber eine neue Bildungsweise der Brenztraubensäure. - Bull. Soc. Chim. Ber., 1884, 17, 840.

6 - BENRATH (A.) - Uber photochemische Reaktionen in wässrigen Lösungen. - Ann. Chem., 1911, 382, 222.

7 - BENRATH (A.) - Uber photochemische Reaktionen in wässriger Lösung. - J. prakt. Chem., 1912, 194, 336.

8 - BENRATH (A.) - Uber photochemische Reaktionen in wässriger Lösung. - J. prakt. Chem., 1917, 204, 190.

9 - BENSON (A.A.), BASSHAM (J.A.) - Chemical degradation of isotopic succinic and malic acids. - J. am. chem. Soc., 1948, 70, 3939.

10 - BERTHELOT (M.) - Sur l'oxydation des acides organiques. - Ann. Chim., 1868, 15, 366.

11 - BOESEKEN (J.) - Sur la configuration des acides β-phénylglycériques et de l'acide phénylglycidique. - Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1922,41,199.

12 - BOESEKEN (J.) - Sur la configuration des α-glycols formés par oxydation des alkylènes. Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1928, 47, 683.

13 - BOWEN (E.J.) - The chemical aspects of light. - 1946, 2nd Ed., - Oxford University Press, New-York, p. 283

14 - BRAUN (G.) - Oxidation of unsaturated compounds. - J. am. chem. Soc., 1929, 51, 228.

15 - BRESLOW (R.), LUKENS (L.N.) - Mechanism of action of an ascorbic acid-dependent non-enzymic hydroxylating system. - J. biol. Chem.,1960, 235, 292.

16 - BRUYLANTS (A.), TITS (M.), DIEU (C.), GAUTHIER (R.) - Free radicals in solution. - 1957, John Wiley & Sons, New-York, p. 364.

17 - BUIST (G.T.), BUNTON (C.A.), MILES (J.H.) - The mechanism of oxidation of α-glycols by periodic acid. - J. chem. Soc., 1957, 4575.

18 - BUNTON (C.A.) - Oxidation of α-diketones and α-keto acids by hydrogen peroxide. - Nature, 1949, 163, 444.

19 - CARLES (J.), SCHNEIDER (A.), LACOSTE (A.M.), SCHIAVON (S.) - Contribution à l'étude chromatographique des principaux acides organiques. - Bull. Soc. Chim. biol., 1958, 40, 221.

20 - CARTLEDGE (G.H.), NICHOLS (P.M.) - The malonatomanganiates. - J. am. chem. Soc., 1940, 62, 3057.

21 - CHEFTEL (R.I.), MUNIER (R.), MACHEBOEUF (M.) - Microchromatographie sur papier des acides aliphatiques hydrosolubles et non volatils. Utilisation d'une phase solvante alcaline puis d'une phase solvante acide pour la microchromatographie à deux dimensions. Bull. Soc. Chim. biol., 1952, 34, 380.

22 - CHURCH (A.H.) - Note on some metamorphoses of oxalic acid. - J. chem. Soc., 1863, 16, 301.

23 - CHURCH (J.M.), BLUMBERG (R.) - Synthesis of tartaric acid by the hydroxylation of maleic acid. - Ind. Engng. Chem., 1951, 43, 1780.

24 - CIER (A.), NOFRE (C.), RANC (M.), LEFIER (A.) - Recherches sur les mécanismes de l'hydroxylation aromatique par des systèmes chimiques à processus radicaliques. - Bull. Soc. chim., 1959, 1523.

25 - CIER (A.), NOFRE (C.), LEFIER (A.) - Activation de l'oxygène moléculaire en solution aqueuse par les ions métalliques et leurs chélates. - Bull. Soc. chim., 1961, 530.

26 - Colour Index Hue Indication Chard - 1958, 2nd Ed., 4. Chorley & Pickersgill.

27 - COOPS (J.), VERKADE (P.E.) - The heat of combustion of d and mesotartaric acids, racemic acid and a number of their derivatives. -Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1925, 44, 983.

28 - COURTOIS (J.E.), GUERNET (M.) - Etude comparée de la vitesse d'oxydation par l'acide periodique de quelques types de liaison. - Ann. pharm. fr., 1958, 16, 119.

29 - CRIEGEE (R.) - Eine oxydative Spaltung von Glykolen. - Ber., 1931, 64, 260.

30 - CRIEGEE (R.) - Zur Spezifikät von Oxydationsmitteln : ein Vergleich der Oxydationswirkung von Bleitetracetat und Uberjodsaüre auf Polyhydroxylverbindungen. - Chem. Zbl., 1934, 2515.

31 - CRIEGEE (R.) - Osmiumsaüre-ester als Zwischenprodukte bei oxydationen. - Ann. Chem., 1936, 522, 75.

32 - CRIEGEE (R.) - Die Umlagerung der Dekalinperoxydester als Folge von kationischen Sauerstoff. - Ann. Chem., 1948, 560, 127.

33 - CSANYI (L.J.) - The catalytic properties of osmium tetroxide. - Acta chim. Acad. Sci. hungar., 1959, 21, 35.

34 - DAINTON (F.S.) - Chemical effects of radiation. - Rad. Res., 1959, Sup. I, I.

35 - DAKIN (H.D.) - The formation of glyoxylic acid. - J. biol. Chem., 1906, I, 271.

36 - DAVIES (M.), EVANS (F.P.) - Isomerization of maleic acid in aqueous solutions. - Trans. Faraday Soc., 1956, 52, 74.

37 - DEBIERNE (A.) - Recherches sur les gaz produits par les substances radioactives. Décomposition de l'eau. - Ann. phys., 1914, 2, 27.

38 - DEGERING (E.F.) - Catalytic oxidation of carbohydrates and related compounds by oxygen in the presence of iron pyrophosphates. - Proc. Indiana Acad. Sci., 1934, 43, 105.

39 - DENIGES (G.) - Sur l'oxydation manganique des acides citrique et malique. - C.R. Acad. Sci., 1900, 130, 32.

40 - DENISON (F.W.), PHARES (E.F.). - Rapid method by paper chromatography of organic acids. - Anal. Chem., 1952, 24, 1628.

41 - DERBYSHIRE (D.H.), WATERS (W.A.). - An oxidation involving the hydroxyl cation, $(OH)^+$. - Nature, 1950, 165, 401.

42 - DETILLEUX (E.), JADOT (J.) - Réaction d'addition dans l'oxydation par le tétracétate. - Bull. Soc. roy. sci. Liège, 1960, 29, 208.

43 - DEWHURST (H.A.), BURTON (M.). - Photolysis of hydrogen peroxide in aqueous solutions of hydrazine. - Z. phys. Chem. (Frankfurt),1956, 7, 27.

44 - DIMROTH (O.), SCHWEIZER (R.) - Bleitetracetat als Oxydationsmittel. - Ber., 1923, 56, 1375.

45 - DOBINSON (F.) - Ozonization of malonic acid in aqueous solution. -Chem. and Ind., 1959, 853.

46 - DRAGANIC (I.) - Action des rayonnements ionisants sur les solutions aqueuses d'acide oxalique. - J. Chim. phys., 1959, 56, 9.

47 - DRUMMOND (A.Y.), WATERS (W.A.) - Stages in oxidations of organic compounds by potassium permanganate. - J. chem. Soc., 1953, 435.

48 - DRUMMOND (A.Y.), WATERS (W.A.) - Stages in oxidations of organic compounds by potassium permanganate. - J. chem. Soc., 1954, 2456.

49 - DUKE (F.R.) - Reactions involving like-charged ions. - J. am. chem.Soc., 1948, 70, 3975.

50 - ERICKSON (L.E.), ALBERTY (R.A.) - Kinetics and mechanisms of the base-catalysed hydration of fumarate to malate. - J. phys. Chem., 1959, 63, 705.

51 - EVANS (M.G.) - Polymerisation of monomers in aqueous solution. - J. chem. Soc., 1947, 266.

52 - EVANS (W.L.), ADKINS (H.) - The oxidation of organic compounds with alkaline potassium permanganate. - Am. chem. J., 1919, 41, 1385.

53 - EVANS (W.L.), WITZEMANN (E.J.) - The oxidation of propyleneglycol. - Am. chem. J., 1912, 34, 1086.

54 - FENTON (H.J.H.) - Further studies on dihydroxymaleic acid. - J. chem. Soc., 1894, 65, 899.

55 - FENTON (H.J.H.), JACKSON (H.) - The oxidation of polyhydric alcohols in presence of iron. - J. chem. Soc., 1899, 75, 1.

56 - FENTON (H.J.H.), JONES (H.O.) - The oxidation of organic acids in presence of ferrous iron. - J. chem. Soc., 1900, 77, 69.

57 - FLEURY (P.), BOISSON (R.) - Etude de l'action de l'acide periodique sur l'acide lactique et ses produits de dégradation (aldéhyde acétique, alcool méthylique, aldéhyde formique, acide formique). - J. Pharm. et Chim., 1939, 30, 145.

58 - FLEURY (P.), BOISSON (R.) - Action de l'acide periodique sur l'acide pyruvique, l'acide acétique et l'acide propionique. - J. Pharm. et Chim., 1939, 30, 307.

59 - FLEURY (P.), BOISSON (S.) - Action de l'acide periodique sur les acides lactique et pyruvique.-C.R. Acad. Sci., 1917, 204, 1264.

60 - FLEURY (P.), BON-BERNATETS (G.) - Action de l'acide periodique sur l'acide tartrique. - J. Pharm. et Chim., 1936, 23, 85.

61 - FLEURY (P.), COURTOIS (J.) - Action de l'acide periodique sur l'acide malonique. - C.R. Acad. Sci., 1946, 223, 633.

62 - FLEURY (P.), COURTOIS (J.) - Action de l'acide periodique sur l'acide malonique. - Bull. Soc. chim., 1947, 358.

63 - FLEURY (P.), COURTOIS (J.) - Action de l'acide periodique sur l'acide malique. - Bull. Soc. chim., 1948, 190.

64 - FLEURY (P.), LANGE (J.) - Sur l'oxydation des acides alcools et des sucres par l'acide periodique. - C.R. Acad. Sci., 1932, 195, 1395.

65 - FLEURY (P.), LANGE (J.) - Etude de l'action de l'acide periodique sur les composés polyhydroxylés. - J. Pharm. et Chim., 1953, 17, 313.

66 - FOSSE (R.), BRUNEL (A.), THOMAS (P.E.). - Analyse quantitative de très petites quantités d'allantoïne à de très grandes dilutions. Application à l'urine humaine. - C.R. Acad. Sci., 1931, 192, 1615.

67 - FRICKE (H.), HART (E.J.), SMITH (H.P.) - Chemical reactions of organic compounds with X-ray activated water. - J. chem. Phys., 1938, 6 , 229.

68 - GARRISON (W.M.), HAYMOND (H.R.), BENNET (W.), COLE (S.) - Radiation-induced oxidation of aqueous acetic acid-oxygen solutions. - Rad. Res., 1959, 10, 273.

69 - GOLDSCHMIDT (S.), ASKENAY (P.), PIERROS (S.) - Uber den Mechanismus der oxydations reaktionen des Wasserstoff superoxyds bei gegenwart von Ferro-Eisen. Die Oxydation der Glycolsaüre. - Ber., 1928, 61, 223.

70 - GRANT (P.M.), WARD (R.B.) - Effects of α-radiations. - J. chem. Soc., 1959, 2659.

71 - GRINSTEAD (R.R.) - Oxidation of salicylate by the model peroxidase catalyst iron-ethylenediaminetetraacetato-iron (III) acid. - J.am. chem. Soc., 1960, 82, 3472.

72 - GUNSTONE (F.D.) - Advances in organic chemistry. - 1960, I,Interscience Publishers, New-York, p. 103.

73 - HABER (F.), WEISS (J.) - The catalytic decomposition of hydrogen peroxyde by iron salts. - Proc. Roy. Soc., 1934, 147A, 332

74 - HARRIES (C.) - Uber oxydationen mittels Ozon. - Ber., 1903, 36, 1933.

75 - HART (E.J.) - Mechanism of the γ-ray induced oxidation of formic acid in aqueous solution. - J. am. chem. Soc., 1951, 73, 68.

76 - HATCHER (W.H.), MUELLER (W.H.) - Oxydation einiger zweibasischer Saüren. - Chem. Zbl., 1931, 442

77 - HATCHER (W.H.), STURROCK (M.G.) - Influence of hydrogen ions on the FENTON reaction. Canad. J. Res., 1930, 3, 214.

78 - HATCHER (W.H.), WEST (C.R.) - Vergleichende Untersuchungen über Oxydation. - Chem. Zbl., 1928, 1929.

79 - HEAD (F.S.H.), HUGUES (G.) - The oxidation of simple organic substances by sodium metaperiodate in solutions exposed to daylight. - J. chem. Soc., 1952, 2046.

80 - HOFMANN(K.A.) - Sauerstoff-Uebertragung durch Osmiumtetroxyd und Aktivierung von Chlorat-Lösungen. - Ber., 1912, 45, 3329.

81 - HOLLOWAY (F.), COHEN (M.), WESTHEIMER (F.H.). - The mechanism of the chromic acid oxidation of isopropyl alcohol. The chromic acid ester. - J. am. chem. Soc., 1951, 73, 65.

82 - HOPKINS (F.G.), COLE (S.W.) - Uber die Proteinreaktion von Adamkiewicz nebst Beiträge zur Chemie der Glyoxylsaüre. - Chem. Zbl., 1901,797.

83 - HUEBNER (C.F.), AMES (S.R.), BUBL (E.C.) - Periodate oxidation of certain active methylene groups. - J. am. chem. Soc., 1946, 68, 1621.

84 - HUNT (J.P.), TAUBE (H.) - The photochemical decomposition of hydrogen peroxide. Quantum yields, tracer and fractionation effects. - J. am. chem. Soc., 1952, 74, 5999.

85 - JACKSON (E.L.) - Periodic acid oxidation. - Organic Reaction, 1949, 2, 341.

86 - JOHNSON (G.R.A.), SCHOLES (G.), WEISS (J.) - Chemical action of ionising radiations in solution. - J. chem. Soc., 1953, 3091.

87 - JONES (R.O.), SMEDLEY-Mac LEAN (I.) - The oxidation of the aliphatic acids in vitro, with especial reference to the oxidation of hydroxybutyric and acetic acids. - Biochem. J., 1935, 29, 1690.

88 - KAILAN (A.) - Uber die chemischen Wirkungen der durch dringenden Radiumstrahlung. - Monatsh. Chem., 1922, 43, 1.

89 - KARNOJITZKI (V.) - Les peroxydes organiques. - 1958, Hermann, Paris, p. 93.

90 - KHARASCH (H.J.), FRIEDLANDER (H.N.), URRY (W.H.). - Comparaison of the reactions of lead tetracetate and acetyl peroxide with acetic acid and isopropyl ether. - J. org. Chem., 1951, 16, 533.

91 - KORNFELD (G.) - Die photochemische Zersetsung des Wasserstoff - superoxyds in wässeriger Lösung. - Z. physik. chem., 1935, 29, 205.

92 - KRAUSE (A.), GAWRYCHOWA (M.) - Peroxydase - Eigenschaften des amorphen Eisen (III) - Hydroxyds. Die katalysierte Oxydation der Ameisensaüre mit H_2O_2. - Ber., 1937, 70, 439.

93 - KRAUSE (A.), JANKOWSKI (Z.) - Amorphes Eisen III - Hydroxyd als anorganisches "Oxydationsferment". Die katalysierte Oxydation der Essigsaüre und anderer aliphatischer Saüren mit H_2O_2 und ihre Verbrennung zu CO_2 bei 20°. - Ber., 1937, 70, 1744.

94 - LANGHELD (K.) - Uber die Ozonide Sauerstoffhaltiger Substanzen. - Ann. Chem., 1905, 343, 345.

95 - LATIMER (W.M.) - The oxidation states of the elements and their potentials in aqueous solution. - 1952, 2nd Ed. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New-Jersey, p. 46.

96 - LEA (D.E.) - Termination reaction in the photolysis of hydrogen peroxide in dilute aqueous solutions. - Trans. Faraday Soc., 1949, 45, 81.

97 - LEA (D.E.) - Actions of radiations on living cells. - 1955, 2nd Ed., p. 47.

98 - LOTT (K.A.K.), SYMONS (M.C.R.) - Induced oxidations of organic compounds by permanganate in alkaline solutions. - Discuss. Faraday Soc., 1960, 29, 205.

99 - MAC KENZIE (A.), WREN (H.) - Studies in asymmetric synthesis. - J.chem. Soc., 1907, 91, 1215.

100 - MALANGEAU (P.) - Chimie analytique. - Gautier J.A., 1961, 9e série, Masson, Paris, p. 83.

101 - MALAPRADE (M.L.) - Action des polyalcools sur l'acide periodique.Application analytique. - Bull. Soc. chim., 1928, 43, 683.

102 - MERZ (J.H.), WATERS (W.A.). - Some oxidations involving the free hydroxyl radical. - J. chem. Soc., 1949, S 15.

103 - MICHAELIS (L.), SCHUBERT (M.P.) - The theory of reversible two-step oxidation involving free-radicals. - Chem. Rev., 1938, 22, 437.

104 - MILAS (N.A.) - The chemistry of petroleum hydrocarbons. - 1955, 2, Reinhold Publishing Corporation, p. 399.

105 - MILAS (N.A.), KURZ (P.F.), ANSLOW (W.P.) - The photochemical addition of hydrogen peroxide to the double bond. - J. am. chem. Soc.,1937, 59, 543

106 - MILAS (N.A.), SUSSMAN (S.) - The hydroxylation of the double bond. - J. am. chem. Soc., 1936, 58, 1302.

107 - MILAS (N.A.), TERRY (E.M.) - Oxidation of fumaric and of maleic acid to tartaric. - Am. chem. J., 1925, 47, 1412.

108 - MUGDAN (M.), YOUNG (D.P.) - Catalytic hydroxylation of unsatured compounds. - J. chem. Soc., 1949, 2988.

109 - NAHINSKY (P.), RICE (C.N.), RUBEN (S.), KAMEN (M.D.) - Tracer studies with radioactive carbon. The synthesis and oxidation of several three carbon acids. J. am. chem. Soc., 1942, 64, 2299.

110 - NAHINSKY (P.), RUBEN (S.) - Tracer studies with radioactive carbon : the oxidation of propionic acid. - J. am. chem. Soc., 1941, 63, 2275.

111 - NEUBERG (C.) - Zur Biochemie der Strahlenwirkungen. Uber eigenortige Bildung von Acetaldehyde aus verschiedenen Saüren der aliphatischen Reihe durch photokatalischen Vorgänge. - Biochem. Z., 1914, 67, 59.

112 - NEUBERG (C.) - Uber den Abbau der Bernsteinsaüre und der α Crotonsaüre zu Acetaldehyde. - Biochem. Z., 1914, 67, 71.

113 - NEUBERG (C.), RUBIN (O.) - Umwandlung von Fumarsaüre, Maleinsaüre, Glycerinsaüre und Weinsaüre in Acetaldehyde. - Biochem. Z., 1914, 67, 77.

114 - NEUNHOEFFER (O.), RATHS (J.) - β-oxidation in the action of permanganate on fatty acids. - J. prakt. chem., 1955, 2, 84.

115 - NOFRE (C.) - Concept électronique et mécanisme de formation en phase aqueuse des radicaux libres hydroxyles et perhydroxyles. - Thèse de Pharmacie (2e sujet), Lyon, 1960.

116 - NOFRE (C.), CIER (A.), MICHOU-SAUCET (C.), PARNET (J.) - Action des radicaux libres hydroxyles sur les acides aminés. - C.R. Acad.Sci., 1960, 251, 811.

117 - NOFRE (C.), REVOL (A.), CIER (A.) - Action de systèmes modèles producteurs de radicaux libres sur quelques stéroïdes. - C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 2638.

118 - NORDMANN (R.), GAUCHERY (O.), DU RUISSEAU (J.P.), THOMAS (Y.), NORDMANN (J.) - Chromatographie sur papier des acides organiques non volatils des liquides biologiques. L'urine. Techniques chromatographiques. - Bull. Soc. Chim. biol., 1954, 36, 1461.

119 - OEDA (H.) - Die Oxydation einiger α - Oxysaüren mit Bleitetracetat. - Chem. Zbl., 1934, 220.

120 - OSTEUX (R.), LATURAZE (J.) - Chromatographie sur papier des acides organiques fixes de l'urine. - C.R. Acad. Sci., 1954, 239, 512.

121 - PERDRIX (M.L.) - Action du permanganate de potasse sur les alcools polyatomiques et leurs dérivés - Bull. Soc. chim., 1897, 17, 100.

122 - PERDRIX (M.L.) - Oxydation des acides bibasiques de la série grasse par le permanganate de potasse acide - Bull. Soc. chim., 1900, 23, 645.

123 - POUX (C.), OURNAC (A.) - Oxydation des acides tartrique et formique par l'acide periodique. - Inds. agr. et aliment., 1949, 66, 503.

124 - PRILESCHAJEW (N.) - Oxydation ungesättigter Verbindungen mittels organischer Superoxyde. - Ber., 1909, 42, 4811.

125 - PUTNEY (F.K.), PRATT (A.W.) - X-irradiation of L-malic acid in aqueous solutions. - Rad. Res., 1956, 5, 134.

126 - RAY (G.B.) - The oxidation of sodium lactate by hydrogen peroxide. -J. gen. Physiol., 1924, 6, 509.

127 - RIGBY (W.) - Hydroxylations with potassium manganate - J. chem.Soc. , 1956, 2452.

128 - ROITT (I.M.), WATERS (W.A.) - The oxidation of some higher aromatic hydrocarbons with perbenzoic acid. - J. chem. Soc., 1949, 3060.

129 - ROSS (S.D.) - The rate of oxidation of thiodiglycol and triethylamine by hydrogen peroxide - J. am. chem. Soc., 1946, 68, 1484.

130 - ROZELLE (L.T.), ALBERTY (R.A.) - Kinetics of the acid catalysis of the hydratation of fumarique acid to malic acid - J. phys. Chem., 1957, 61, 1637.

131 - SANZ-GARCIA (H.), LUCINI (M.G.L.) - Etude cinétique de la réaction acide tartrique - permanganate de potassium. Anales real soc. espan. fis. y quim., 1953, 49, 565.

132 - SCHUKOFF(A.), SCHESTAKOFF (J.) - Uber die Konstitution der Oxystearinsaüren - Chem. Zbl., 1903, 825.

133 - SEMICHON (L.), FLANZY (M.) - Application de l'oxydation chromique à quelques monoacides. - C.R. Acad. Sci., 1932, 194, 1827.

134 - SEMICHON (L.), FLANZY (M.) - Application de l'oxydation chromique à quelques diacides. - C. R. Acad. Sci., 1932, 194, 2063.

135 - SENENT-PEREZ (S.), CUADRADO (S.). - Etude spectrophotométrique des complexes mangano-maloniques. - Anales real. soc. espan. fis. y quim., 1959, 55, 429.

136 - SENENT-PEREZ(S.), RAMOS (L.), SANZ-GARCIA (H.) - Cinétique de la réaction acide lactique - permanganate. - Anales real. soc. espan. fis. y quim., 1957, 53, 573.

137 - SMITHIES (D.), HART (E.J.) - Radiation chemistry of aqueous formic acid solutions. Effect of concentration - J. am. chem. Soc., 1960, 82, 4775.

138 - SMYTHE (C.V.) - The mechanism of iron catalysts in certain oxidations. - J. biol. Chem., 1931, 90, 251.

139 - SPOEHR (H.A.) - On the behaviour of the ordinary hexoses towards hydrogen peroxide in the presence of alkalin hydroxides as well as of various iron salts. - Amer. chem. J., 1910, 43, 227.

140 - SPOEHR (H.A.), SMITH (J.H.C.) - Studies on atmospheric oxidation. - J. am. chem. Soc., 1926, 48, 236.

141 - SUBRAMANIAM (V.) - Reaktionen zwischen Milchsaüre und Permanganate bei tiefen Temperaturen. - Chem. Zbl., 1930, 363.

142 - SUBRAMANIAM (V.), STENT (H.B.), WALKER (T.K.) - The mechanism of the degradation of fatty acids by mould fungi - J. chem. Soc., 1929, 2485.

143 - SWERN (D.) - Electronic interpretation of the reaction of olefins with organic peracid. - J. am. chem. Soc., 1947, 69, 1692.

144 - SWERN (D.), BILLEN (G.N.), FINDLEY (T.W.), SCANLAN (J.T.) - Hydroxylation of monounsaturated fatty materials with hydrogen peroxide. - J. am. chem. Soc., 1945, 67, 1786.

145 - SYMONS (M.C.R.) - The mechanism of decomposition of potassium permanganate in alkalin solution. - J. chem. Soc., 1954, 3676.

146 - TOCHER (M.H.) - The oxidation of propionic acid with chromic acid at 120°. - J. chem. Educ., 1958, 35, 207.

147 - TRAUBE (W.) - Uber die Autoxydation aliphatischer Amino - und Hydroxyl-Verbindungen. - Ber., 1911, 44, 3141.

148 - UDENFRIEND (S.), CLARK (C.T.), AXELROD (J.), BRODIE (B.B.) - Ascorbic acid in aromatic hydroxylation. - J. biol. Chem., 1954, 208, 731.

149 - UREY (H.C.), DAWSEY (L.H.), RICE (F.O.) - The absorption spectrum and decomposition of hydrogen peroxide by light. - J. am. chem. Soc., 1929, 51, 1371.

150 - URI (N.) - Inorganic free radicals in solution. - Chem. Rev., 1952,50,375.

151 - VAN SLYKE (D.D.). - Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der aliphatischen Amino-gruppen; einige Anwendungen derselben in der Chemie der Protein, des Harns und der Enzyme. - Ber., 1910, 43, 3170.

152 - WALTON (J.H.), CHRISTENSEN (C.J.). - The catalytic influence of ferric ions on the oxidation of ethanol by hydrogen peroxide. - Am. chem. J.,1926, 48, 2083.

153 - WALLING (C.) - Free radicals in solution. - 1957, John Wiley & Sons, New-York,p. 302.

154 - WALTON (J.H.), GRAHAM (D.P.) - A study of the oxidation of some decarboxylic acids by hydrogen peroxide in the presence of certain catalysts. - J. am. chem. Soc., 1928, 50, 1641.

155 - WATERS (W.A.) - The chemistry of free radicals. - 1946, Clarendon Press,p. 138.

156 - WATERS (W.A.).- Oxidation processes. - Organic chemistry, 1953, 4, 1120.

157 - WATERS (W.A.) - The mechanism of oxidation in organic chemistry. Academia republicii populare romini, 1958, 6, 363.

158 - WATERS (W.A.) - Mechanism of oxidation by compounds of chromium and manganese. - Quart. Rev., 1958, 12, 277.

159 - WEISENBORN (F.L.), TAUB (D.) - The reaction of perbenzoic acid with certain olefins. - J. am. chem. Soc., 1952, 74, 1329.

160 - WEISS (J.) - Electron transition processes in the mechanism of oxidation and reduction reactions in solutions. - Naturwissenschaften,1935,23, 64.

161 - WEISS (J.) - Radiochemistry of aqueous solutions. - Nature, 1944, 153,748.

162 - WEISS (J.) - One-electron versus two-electron transfer processes in the mechanism of oxidation-reduction reactions in solution. - Nature, 1958, 181, 825.

163 - WIBERG (K.B.), SAEGEBARTH (K.A.) - The mechanism of permanganate oxidation. - J. am. chem. Soc., 1957, 79, 2822.

164 - WIELAND (H.) - Uber den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. - Ber., 1921, 54, 2353.

165 - WIELAND (H.) - Uber den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. - Ann. Chem., 1923, 434, 185.

166 - WIELAND (H.), FRANKE (W.) - Uber den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. Die Aktivierung des Hydroperoxyds durch Eisen. - Ann. Chem., 1927, 457, 1.

167 - WIELAND (H.), FRANKE (W.) - Uber den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. Die Aktivierung des Sauerstoffs durch Eisen. - Ann. Chem., 1928,464,101.

168 - WINICKI (B.) - Contribution à l'étude de l'hydroxylation des flavones. - Thèse de Pharmacie, Lyon, 1961.

169 - WITZEMANN (E.J.) - The oxidation of alpha- and beta-hydroxybutyric acids with hydrogen peroxide . - J. am. chem. Soc., 1926, 48, 211.

170 - WITZEMANN (E.J.) - The oxidation of metabolites. - J. biol. Chem.,1932, 95, 219.

171 - ZELIKOFF (M.), TAYLOR (H.A.) - The osmium tetroxide catalysed oxidation of fumaric and maleic acids. - J. am. chem. Soc., 1950, 72, 5039.

* * *
* *
*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... page 1

1. - GENERALITES 3

1.1. RAPPEL SOMMAIRE SUR LES CONCEPTS ELECTRONIQUES DE L'OXYDATION 5

1.1.1 - Déshydrogénation et cession d'électrons 5

1.1.2 - Agents d'oxydation: A Ions et radicaux libres 6
B Réactions ioniques et radicaliques

1.2. OXYDATION DES ACIDES ORGANIQUES PAR DIFFERENTS AGENS OXYDANTS 9

1.2.1.- Permanganate de potassium 9

1.2.2 - Acide chromique 14

1.2.3 - Acide periodique 15

1.2.4 - Tétracétate de plomb 16

1.2.5 - Ozone 18

1.2.6 - Peroxyde d'hydrogène : A Milieu alcalin 19
B Milieu acide

1.2.7 - Peracides organiques 20

1.2.8 - Peracides minéraux : A Acide perosmique 21
B Autres peracides

1.2.9 - Schéma général

1.3. OXYDATION DES ACIDES ORGANIQUES PAR LE RADICAL LIBRE HYDROXYLE 29

1.3.1 - Le radical libre hydroxyle 29

1.3.2 - Formation du radical libre hydroxyle par voie physique : 31
A Photolyse du peroxyde d'hydrogène
B Radiolyse de l'eau

1.3.3 - Formation du radical libre hydroxyle par voie chimique : 35
A Activation du peroxyde d'hydrogène
B Activation de l'oxygène moléculaire

2. - TRAVAIL PERSONNEL

2.1. CONDITIONS EXPERIMENTALES ET TECHNIQUES UTILISEES

2.1.1 - Les acides organiques : A Nature 47
B Origine

2.1.2 - Formation du radical libre hydroxyle : A Voie chimique 50
B Voie physique

2.1.3 - Méthodes analytiques: 51
A Séparation des acides du milieu réactionnel
B Identification

2.2. RESULTATS

2.2.1 - Voie chimique 59

2.2.2 - Voie physique 63

3. - DISCUSSION

3.1. ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES SATURES

3.1.2 - Action sur les acides en C_3 : A Sur les monoacides 70
B Sur les diacides

3.1.3 - Action sur les acides en C_4 : A Sur les monoacides 71
B Sur les diacides

3.2. ACTION DU RADICAL LIBRE HYDROXYLE SUR LES ACIDES INSATURES 75

3.2.1 - Action sur l'acide crotonique trans. 75

3.2.2 - Action sur les acides fumarique et maléique. 75

CONCLUSIONS 81

BIBLIOGRAPHIE 83